Dr ROBERT FROYEZ
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

488

LES
ACCIDENTS CARDIAQUES
AU COURS
DE LA MALADIE DE BASEDOW
ET DE L'ADÉNOME TOXIQUE

Travail du Service du Prof. agrégé CLERC à l'Hôpital Lariboisière

PARIS
LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

LES

ACCIDENTS CARDIAQUES

AU COURS

DE LA MALADIE DE BASEDOW

ET DE L'ADÉNOME TOXIQUE

Dr ROBERT FROYEZ
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

LES
ACCIDENTS CARDIAQUES
AU COURS
DE LA MALADIE DE BASEDOW
ET DE L'ADÉNOME TOXIQUE

Travail du Service du Prof. agrégé CLERC à l'Hôpital Lariboisière

PARIS
LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR DELAVIGNE, 2

1928

A MA MÈRE

En témoignage de ma profonde tendresse filiale et de ma très grande reconnaissance pour tous les sacrifices qu'elle s'est imposée pour me permettre d'arriver à ce jour.

A MA FEMME

Bien faible témoignage de ma très profonde affection.

A MA SŒUR

Que je suis heureux de remercier ici de son affectueuse collaboration et du soutien moral qu'elle m'a toujours prodigué au cours de mes études.

A MON BEAU-PÈRE

LE DOCTEUR C. RŒDERER

Assistant d'Orthopédie à l'Hôpital St-Louis
Chevalier de la Légion d'Honneur

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR CARNOT

Médecin de l'Hôtel-Dieu
Professeur de Clinique à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

En témoignage de ma reconnaissance pour le grand honneur qu'il m'a fait en voulant bien présider cette thèse et en remerciements de tous les conseils donnés au début de mes études.

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CLERC

Médecin de l'Hôpital Lariboisière
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

En hommage de profonde reconnaissance pour les conseils qu'il m'a prodigués au cours de mes études et tout particulièrement à l'occasion de ce travail qu'il m'a inspiré.

Stage

Docteur SOULIGOUX.
Professeur CARNOT.

Externat

1920-1921. — Docteur POTHERAT (*in memoriam*).
1921-1922 { Professeur CARNOT. / Docteur RUDAUX.
1923-1924. — Professeur agrégé CLERC.

Internat

1922-1923. — Docteur PISSAVY.
1924-1925. — Docteur SAVARIAUD.
1925-1926 { Docteur SAINTON. / Docteur RIVET.
1926-1927 { Docteur FOURNIER. / Docteur J. RENAULT.
1927-1927. — Professeur agrégé CLERC.

A MES MAITRES

Professeur OMBRÉDANNE, Docteurs FUNCK-BRENTANO, BALDENWECK, Paul JACQUET, BITH, ROLLAND, MAURER, P. N. DESCHAMPS.

CHAPITRE PREMIER

—

INTRODUCTION

Il nous a été donné d'observer, au cours de ces derniers mois à l'hôpital Lariboisière, de nombreux cas de troubles cardiaques d'origine thyroïdienne. Parmi ces malades, les uns venaient à la consultation de notre maître, le professeur agrégé Clerc, comme atteints de maladie de cœur, les autres nous étaient envoyés par le Pr Sebileau, pour examen médical avant intervention.

Sur les 46 malades que nous avons examinés et suivis (34 goitres exophtalmiques et 12 adénomes toxiques), nous avons pu étudier toutes les variétés possibles de réactions : depuis l'accélération simple du rythme qu'il était possible de rattacher à une cause endocrinienne, jusqu'aux symptômes et aux complications de la maladie de Basedow la plus typique ; depuis le goitre banal au début de sa transformation, jusqu'à l'adénome toxique le mieux caractérisé.

C'est l'intérêt présenté actuellement par tous les faits

précédents qui amena notre maître à nous suggérer ce travail, dans le cours duquel nous nous proposerons d'étudier les réactions cardiaques observées chez les malades en question, après avoir, cependant, éliminé les accidents mécaniques des goitres banaux et, par définition, les troubles qui peuvent survenir dans le myxœdème.

Ces phénomènes présentent, en effet, une importance multiple :

1° Quant au *diagnostic*, puisqu'ils peuvent se montrer révélateurs d'un Basedow fruste ou de la transformation d'un goitre banal ;

2° Quant à l'*évolution*, l'étude de la tachycardie permettant de suivre les progrès ou les rémissions de la maladie parallèlement à l'étude du métabolisme basal ;

3° Quant au *pronostic*, l'insuffisance cardiaque étant un des facteurs de gravité les plus importants de cette affection ;

4° Quant à la *thérapeutique*, ces malades devant être traités avant tout comme des thyroïdiens, même si les accidents cardiaques semblent être au premier plan.

Après avoir étudié les symptômes et les complications proprement dits, nous résumerons les nombreuses théories pathogéniques proposées et nous verrons en quoi les troubles circulatoires, considérés en eux-mêmes, modifient le pronostic de l'affection en cause, et ce qu'il faut attendre des thérapeutiques instituées.

CHAPITRE II

—

HISTORIQUE

Parry, dès 1786, attira l'attention sur la coexistence de troubles cardiaques et d'hypertrophie thyroïdienne : « Il est une maladie que j'ai vu 5 fois coïncider avec une « dilatation apparente du cœur, et qui, je pense, n'a pas « été signalée sous ce rapport par les écrivains médi- « caux : c'est l'augmention de la glande thyroïde ».

Flajani, en 1802, rapporta une observation comparable à la précédente. Plus tard, en 1828, ces troubles firent l'objet d'une communication d'Adelmann à la Société médico-physiologique de Wursbourg. Depuis, Graves (1835), Basedow (1845), Stokes (1854), Trousseau (1856), Potain (Communication à la Société d'anatomie 1863), ont signalé les accidents cardiaques d'origine thyroïdienne.

En *Suisse*, Rose (1878) étudia le « Kropfherz » ou cœur goitreux, sans faire toutefois une distinction nette entre les accidents toxiques et les phénomènes mécaniques par compression, en cas de goitres volumineux.

La question fut reprise en 1896 par Revilliod, en 1899 par Krauss, qui affirma que le véritable « kropfherz » était un cœur thyréotoxique ; il distingua : une première forme cardio-vasculaire atténuée, avec tachycardie modérée et éréthisme cardiaque ; une deuxième plus accusée avec augmentation de volume du cœur ; un type dyspnéique avec sténose de la trachée et asystolie droite ; enfin un type nerveux, par compression des nerfs. Minnich, en 1904, sépara nettement, lui aussi, les troubles mécaniques des accidents toxiques, et décrivit la forme « thyréopathique » du cœur goitreux. Zésas (1906) poursuivit l'étude de ces phénomènes et, plus récemment Bickel et Frommel ont repris la question avec une précision et un soin tout particuliers, notamment en ce qui concerne les arythmies thyroïdiennes et la pathogénie générale de ces troubles ; nous ferons d'ailleurs au cours de cette thèse de nombreux emprunts à ces intéressants travaux.

En *Allemagne*, nous devons citer les travaux de Schranz, Woelfer, Wette, Jacob ; en 1906, au congrès allemand de médecine interne de Munich, le sujet fournit un rapport important de Krauss et Kocher. Enfin dernièrement, Huber, Hoffmann, Zondek, Meissier, ont étudié les troubles électrocardiographiques d'origine thyroïdienne, mais plus spécialement au cours du myxœdème.

En *France*, Germain Sée (1878) attira l'attention sur l'arythmie dans la maladie de Basedow. La thèse de Lescaux (1885), envisage les perturbations cardiaques dans le goitre exophtalmique. Debove, en 1890, à la

Société médicale des Hôpitaux, insiste sur l'asystolie au cours de cette affection. Léon Bernard et Cawadias étudient en 1907 le cœur goitreux. Dernièrement, enfin, au XVII[e] Congrès français de Médecine de Bordeaux en 1923, ce problème a fait l'objet d'un rapport très complet d'Oddo.

En *Amérique*, depuis ces dernières années, les travaux sur cette question sont particulièrement nombreux : il semblerait d'ailleurs, que, dans ce pays, principalement sous la forme de goitre toxique, très proche de l'ancien *goitre basedowifié* de Pierre Marie (1883), cette affection soit plus fréquente et plus grave que dans nos contrées. Parmi ces auteurs, nous citerons surtout: Krumbaar, Goodall, Coffen, Boas, Goodpasture, Hamilton, Read, Willius, Boothby, Wilson, Dunhill, etc., dont nous reparlerons fréquemment au cours de ce travail.

CHAPITRE III

SYMPTOMATOLOGIE

I. — ETUDE CLINIQUE GÉNÉRALE

Nous étudierons d'abord les troubles cardiaques dans leur ensemble, en examinant rapidement ceux d'entre eux qui constituent des symptômes proprement dits, avant d'envisager ceux qui représentent de véritables complications. Toutefois, bien que notre description reste surtout d'ordre général, elle s'appliquera plus à la maladie de Basedow qu'au goître toxique ; plus tard, à propos des formes cliniques, nous verrons les possibilités, et surtout les difficultés, qui se présenteront quand il s'agira de séparer les deux syndromes, tout au moins en ce qui concerne leurs manifestations cardiaques.

Ces divers phénomènes sont sous la dépendance de trois facteurs : 1° durée de l'affection ; 2° degré de l'intoxication ; 3° état préalable du cœur. Aussi peut-on concevoir que la combinaison de ces trois conditions puisse réaliser les tableaux cliniques les plus variés.

Nous commencerons donc par rappeler les symptômes tels qu'on les observe chez un malade atteint de goitre exophtalmique de moyenne intensité, évoluant depuis peu et exempt de toute cardiopathie antérieure.

1° Les symptômes cardiaques chez les basedowiens

A. — La tachycardie.

Cliniquement, le symptôme essentiel d'un goitre exophtalmique est, comme on le sait, la tachycardie ; tachycardie sinusale, régulière, normotope, variable, évoluant vers la guérison ou pouvant s'exagérer jusqu'à l'arythmie complète par fibrillation auriculaire. Ce signe associé à l'hypertrophie du corps thyroïde et à l'exophtalmie forme la *triade de Merseburg*.

a) *Signes fonctionnels : palpitations.* Si, dans bien des cas, la tachycardie attire la première l'attention, c'est qu'elle s'accompagne de palpitations plus ou moins pénibles inquiétant le malade et l'amenant à demander un avis médical. Ce fait explique le grand nombre de Basedowiens que l'on découvre dans les consultations de cardiologie. Ces palpitations paraissent liées à la brusquerie de l'impulsion cardiaque ; elles prennent une importance capitale non seulement en raison de leur extrême ténacité chez ces sujets particulièrement nerveux, mais encore du fait que, même en l'absence de toute lésion organique, elles peuvent s'exagérer et revêtir le type de véritables douleurs précordiales, dont

nous discuterons plus tard la nature (13 % des cas d'après Dameshek, Brookline et Mass) [50]) (voir p. 41). Les malades se plaignent fréquemment aussi d'un essoufflement qui survient pour la moindre cause, et de lassitude générale.

b) L'*intensité* de cette tachycardie est variable. Le nombre des contractions cardiaques oscille aux environs de 100 dans les cas légers, de 150 à 180 dans les cas avérés, au-dessus de 200 dans les cas graves. La rapidité du rythme est, du moins théoriquement, proportionnelle à la dysthyroïdie mesurée par le métabolisme basal et évoluerait parallèlement à ce dernier. Means et Minot [145] cependant, trouvent chez un basedowien, dont le métabolisme est exagéré de 50 %, un pouls augmenté de 65 %; alors que chez un sujet sain, après un effort musculaire violent, si le métabolisme monte de 50 %, le pouls ne présente que 25 % d'accélération. Rabinovitch et Bazin [167] se rangent à l'avis de ces auteurs et croient qu'un facteur autre que l'exagération des échanges intervient dans l'étiologie de la tachycardie.

D'ailleurs, le caractère le plus net du symptôme considéré réside moins dans la rapidité du pouls que dans son *instabilité*. Sur un rythme de fréquence moyenne (aux environs de 100), se greffent des paroxysmes à 150 et plus, provoqués par des causes minimes : après un effort, une fatigue ou bien une émotion, dans le cours d'une infection légère, au moment des règles, etc.

c) *Epreuves diverses* concernant la tachycardie : c'est en raison de cette instabilité, qu'on a proposé les tests suivants :

α) L'*épreuve de l'orthostatisme* consiste à noter l'accélération du pouls par suite du passage brusque de la position horizontale à la position verticale. En outre, d'après Gallavardin [81], la rapidité du rythme serait souvent plus marquée le matin. Cette instabilité particulière n'est que l'expression clinique du désordre neuro-végétatif profond de la maladie de Basedow (Bickel et Frommel [20]).

β) La recherche du *réflexe oculo-cardiaque* peut également donner des renseignements utiles, bien que les résultats obtenus soient des plus variables, et parfois même paradoxaux en apparence : le plus souvent cette épreuve se montre positive (Bickel et Frommel [20], Gautrelet, Sainton : 70 % des cas, [180], Maranon : 61,7 % [139], Guillaumont : 86 % [97]). La diminution des contractions cardiaques peut atteindre de 20 à 40 pulsations par minute (cas de Maranon). Par contre, il est des cas où le R. O. C. est inversé (10 % : Guillaumont). Enfin souvent le pouls reste invariable.

Nous-même avons observé avec une fréquence égale ce test positif ou nul : 41,5 % de R. O. C. nuls et 41,5 % de réflexes positifs, parmi lesquels nous avons pu noter un cas où le pouls est tombé de 120 à 80. Il n'y eut accélération que dans 17 % de nos observations. Ces résultats contradictoires s'expliquent par le déséquilibre vago-sympathique des sujets, et leur *amphotropisme* (v. p. 78).

γ) L'*épreuve de Gœtsch* témoigne également de cette hyper-excitabilité : alors que l'injection sous-cutanée d'un ou d'un demi-milligramme d'adrénaline, chez un sujet sain, ne provoque aucune réaction importante,

chez un Basedowien, au contraire, elle est suivie, en général, de palpitations, parfois même d'angoisse, de troubles fonctionnels, de tachycardie, d'inversion du R. O. C. ; ces résultats seraient inconstants pour Wearn, Lueders, Gley, S. Bloch, Porak. Vaquez et Dimitracoff [209], au contraire, attachent une grande importance à ce test, qui permettrait d'affirmer l'origine thyroïdienne des symptômes présentés par les malades, de déduire ainsi le traitement à proposer et d'en suivre l'action. Pour Marcel Labbé [123] on obtiendrait, en plus des phénomènes étudiés, une forte hyperglycémie qui manquerait chez les sympathicotoniques non basedowiens. Huber [110] a même signalé un cas où l'injection d'adrénaline avait provoqué l'arythmie complète.

B. — **Signes physiques.**

a) *Inspection* : Lorsque l'on aura à pratiquer l'examen de tels malades, on constatera, le plus souvent, un ébranlement de toute la paroi thoracique sous la violence de la contraction cardiaque, ébranlement qui pourrait tout d'abord faire songer à une insuffisance aortique, ou en imposer pour une dilatation.

b) Cependant la *palpation* permettra de localiser nettement la pointe au-dessus de la limite inférieure de la zone soulevée. Toutefois, dans bien des cas, avant même tout signe de décompensation, le cœur sera plus ou moins augmenté de volume; le choc de la pointe sera violent, de plus en plus étalé, véritable choc en dôme, perceptible sur plusieurs espaces (Smith et Colvin [192]).

La pointe se déplace à gauche, puis en bas, atteignant le 5e espace intercostal. La main posée à plat sur la région précordiale percevra un thrill systolique ou présystolique généralement modéré dans 30 % des cas environ (Kerr et Hensel, [117], Bickel et Frommel [20], Dameshek, Brookline et Mass [50]). Ce frémissement sera perçu à la pointe ou dans l'aire pulmonaire, dépassant parfois le bord gauche du cœur, pouvant même en imposer pour une dilatation cardiaque ou un rétrécissement mitral (Wilson [220]).

c) A la *percussion*, la matité dépasse progressivement à gauche et en bas, les limites normales vers les 3e et 4e espaces et la ligne axillaire comme chez les mitraux. Cette augmentation de volume serait en tous points comparable à celle des sujets sains après un grand effort, mais elle serait définitive, et s'accentuerait même peu à peu, le cœur ayant constamment un travail considérable à fournir (Liljestrand et Stenström [136]). Pour Oddo [154], la région précordiale serait presque douloureuse à la percussion. Enfin, en dehors de toute persistance du thymus ou du goitre plongeant, on pourrait repérer une matité rétrosternale en rapport avec la dilatation des gros vaisseaux (Kerr et Hensel [117]).

d) Les signes fournis par l'*auscultation* sont variables :

α) pour Dameshek, Brookline et Mass [50], Wilson [220], les bruits du cœur seraient assourdis, alors que pour Bickel et Frommel [20], Kerr et Hensel [117], ils seraient, au contraire, éclatants et intenses. Souvent le premier bruit présenterait un claquement particulier ; ce signe associé au thrill et au dédoublement du deu-

xième bruit, que l'on peut également parfois percevoir au cours de cette affection, constitue le syndrome du pseudo-rétrécissement mitral basedowien (Bickel [17]) fort difficile, dans certains cas, à distinguer du rétrécissement mitral vrai.

A ces signes s'ajoutent fréquemment des bruits anormaux : car dans la moitié des cas environ, on perçoit des *souffles*, le plus souvent systoliques ; parfois doux et vraisemblablement anorganiques, ils siègent à la pointe ou plus rarement à la base, rappelant alors les souffles anémiques ; ils seraient également à rapprocher des souffles dits fébriles, tels qu'on peut les constater dans tous les cas d'éréthisme cardiaque. Quand ils sont nettement apexiens, il faut les distinguer de ceux liés à la dilatation hypertrophique des cavités cardiaques (voir p. 35). Bien plus rares sont les souffles diastoliques notamment à l'orifice pulmonaire signalés par Hamilton [98], Kerr et Hensel [117]. Enfin, dans 40 à 50 % des cas, Smith et Colvin [192] auraient perçu un roulement systolique au foyer pulmonaire disparaissant après thyroïdectomie (?) Tous ces signes sont à distinguer d'avec les souffles réellement lésionnels qui seront étudiés plus loin, à propos des complications (voir p. 39).

3) En ce qui concerne nos *recherches personnelles*, sur 39 basedowiens exempts de toute lésion valvulaire, nous avons noté chez 10 seulement des souffles extracardiaques, sans propagation, siégeant le plus souvent à la pointe ou en dedans d'elle ; deux fois leur maximum était au niveau de l'orifice pulmonaire. Les bruits normaux étaient souvent durs, avec un éclat par-

ticulier du premier. Un de nos malades présentait nettement un dédoublement du deuxième bruit à la base, sans autre signe clinique ou radiologique de rétrécissement mitral. Enfin, une fois l'on percevait à la base un bruit râpeux, qui serait peut-être à rapprocher du frottement que Goodall [88] a signalé au niveau du 2e espace intercostal, sans pouvoir en expliquer la cause.

e) L'étude du *pouls et des vaisseaux*, en plus de la tachycardie, révèle un éréthisme des artères, sur lequel tous les auteurs ont insisté. Les battements sont particulièrement expansifs au niveau des vaisseaux cervicaux ; on peut constater du pouls capillaire. Au niveau des pédicules thyroïdiens, on perçoit un thrill accompagné souvent d'un souffle doux et systolique.

Contrairement à ce que pouvaient faire attendre les troubles précédents, le pouls est petit, régulier, parfois dicrote ; il se montre instable, variant selon la position du sujet ; on peut quelquefois constater de l'arythmie respiratoire, comme chez un de nos malades. Cette opposition entre la violence des impulsions cardiaques et la faiblesse du pouls radial constitue la *dissociation cardio-radiale* sur laquelle d'Oddo [153] a insisté. Le pouls de Corrigan, signalé par Smith et Colvin [192] est beaucoup plus rare et sujet à discussion.

f) La *pression artérielle* est variable chez les basedowiens, aussi a-t-elle suscité de nombreux travaux, d'ailleurs contradictoires.

α) Selon certains auteurs (Fedeli, Grocco, Donati, Falconcini [72], Troell [206], Stone et Vanzant [196], la tension serait légèrement exagérée, sans jamais atteindre

cependant des chiffres très élevés (maxima aux environs de 16 à 17 cm. à l'appareil de Vaquez-Laubry) ; l'hypertension vraie ne se rencontrerait que dans 25,5 % des cas, d'après Dameshek, Brookline et Mass [50]. D'autres auraient trouvé la dite pression normale ou presque (Eichorst, Dieulafoy, Demargne [58], Donath, Dameshek, Brookline et Mass [50]. Pour d'autres enfin, elle serait abaissée (Mooll, Etachelin, Huchard, Krauss [119], Castellino, Pende, Oswald [156], Goodall [88]. D'après Kocher et Oddo, elle serait forte ou faible, selon que le cœur est insuffisant ou non. Willius, Boothby et Wilson [217], Liljestrand et Stenstrom [136], Oddo [153], Smith et Colvin [192] admettent que la tension systolique est élevée et la diastolique abaissée, d'où forte différentielle. Or celle-ci dépend de deux facteurs ; valeur de la pression artérielle et rapidité du pouls : elle serait d'autant plus basse que le rythme serait plus fréquent. Le goitre exophtalmique serait, d'après Harris [105], la seule affection où, malgré une tachycardie, la différentielle serait normale ou élevée ; aussi une telle dissociation aurait-elle une certaine valeur diagnostique. Mais à l'encontre de cette opinion, Gallavardin [81] soutient qu'une différentielle faible associée à la pulsatilité artérielle est caractéristique du Basedow.

Enfin, d'après Goodall [89] la pression systolique passerait par 3 phases : une première, courte, d'hypertension liée à l'action des vaso-constricteurs en rapport avec l'excitation des surrénales ; une deuxième, prolongée, d'hypotension liée à la vaso-dilatation périphérique, causée par une substance dépressive sécrétée

par la thyroïde ; enfin une dernière d'hypertension, liée à la réduction du fonctionnement thyroïdien, à la prépondérance des surrénales et à l'hypertrophie cardiaque.

3) D'après nos *recherches personnelles*, sur 46 goitres exophtalmiques, 14, soit environ 30 %, s'accompagnaient d'une tension systolique légèrement élevée, au-dessus de 15, mesurée par la méthode auscultatoire avec l'appareil de Vaquez-Laubry ; toutefois 5 de ces malades avaient plus de 45 ans, nous les éliminerons donc, étant donné les autres causes possibles d'hypertension à cet âge. Sur les 9 autres, deux présentaient des signes cliniques et radiologiques d'aortite, nous les laisserons donc également de côté provisoirement. Restent 7 cas d'hypertension systolique modérée (en moyenne Mx : 17,4) chez des basedowiens purs et jeunes ; chez ces sujets, 4 fois le traitement iodé fit baisser les chiffres (dans un cas la maxima tomba de 20 à 14) en même temps qu'il diminuait le métabolisme basal, ce qui serait à l'encontre de l'hypothèse de Goodall selon laquelle la thyroïde lésée sécréterait une substance dépressive. Dans 27 cas, soit dans 58 % des observations la tension systolique fut normale ou presque entre 14,5 et 12, et 5 fois seulement au-dessous de 12.

Quant à la pression différentielle, elle dépassa 14 fois 7 centimètres au Vaquez, mais l'hypertension systolique était plus en cause que l'hypotension diastolique ; nous n'avons, en effet, trouvé que 12 fois sur 48, la minima inférieure à 7. Chez 23 de nos sujets, la différentielle était normale et 9 fois seulement au-

dessous de 5 centimètres, ceci surtout en cas d'insuffisance cardiaque. Il est à remarquer que, sur ces 9 dernières observations il ne s'agissait que 2 fois seulement de fibrillation auriculaire ; chez les 5 autres malades en état d'arythmie perpétuelle, que nous avons pu suivre, la différentielle était normale ou élevée. (Chez l'un, la T. A. était de 18/7, chez tous les autres aux environs de 13/7).

C. — **Procédés de laboratoire.**

a) *Radioscopie* : l'examen radioscopique du *cœur* montre seulement de l'éréthisme, au début. Mais bientôt, on peut constater une augmentation de volume diffuse, modérée en même temps que la forme générale de l'ombre tend à devenir globuleuse (dans plus de 40 % des cas, après 35 ans Coller [48]).

Pour certains auteurs, cette augmentation prédominerait sur les cavités droites, et Schwenson [185] signale le cas d'un individu qui aurait présenté une dilatation du ventricule droit constatée à l'écran ; toutefois, après roentgenthérapie du corps thyroïde, le cœur aurait repris ses dimensions normales.

Parmi les malades que nous avons examinés, le cœur se trouvait normal dans 21 % des cas ; dans 38 %, la dilatation prédominait à droite, mais l'augmentation des diamètres restait en général peu marquée (D' G' ne dépassant pas 12,9). Dans 28 % des cas, le côté gauche était le plus intéressé (GG' atteignant 10 cm.). Chez 14 % des sujets, l'augmentation était totale : les chiffres

les plus élevés que nous ayons obtenus à l'orthodiagramme, concernaient un cas de goitre toxique avec arythmie, mais sans insuffisance cardiaque : D. G' atteignant 18,5 ; D' G = 12, 4 ; G. G' = 11, 3 ; D' G' = 15,7.

Quant à l'*image aortique*, Folley [75] attache une grande importance à son élargissement, qui évoluerait parallèlement aux autres signes. D'après Lian, le goitre exophtalmique tend à aboutir normalement à une légère dilatation de ce vaisseau, et, dans certains cas, coexiste avec une aortite véritable. Cependant, d'après nos observations, nous nous rallierons à l'opinion de notre maître Sainton, et toutes les fois que chez un basedowien jeune, nous trouvons une aorte élargie et opaque, nous chercherons avec soin la syphilis.

b) *Phlébogrammes* : avant que les examens électrocardiographiques fussent d'un usage courant, divers auteurs, notamment en France Sainton et Mougeot [181] avaient essayé d'enregistrer mécaniquement la tachycardie. Ces derniers, d'après les tracés jugulaires recueillis, avaient cru pouvoir noter un raccourcissement de l'intervalle auriculo-ventriculaire; ils en concluaient à une conductibilité exagérée du faisceau de His, les filets accélérateurs du sympathique exaltant à la fois la fréquence du rythme et la conductibilité des fibres de conjonction. La systole ventriculaire semblait allongée ; la disparition de la dépression Y résultait, selon eux de la brièveté de la diastole ventriculaire. L'interprétation plus facile et la précision plus grande des tracés électriques nous montrera ce qu'il faut penser

des conclusions précédentes, surtout en ce qui concerne l'intervalle auriculo-ventriculaire.

c) A *l'électrocardiogramme.*

α) On note, en effet, une tachycardie sinusale, normotope, banale, plus ou moins rapide, avec raccourcissement de la diastole, d'où chevauchement des complexes T et P en cas d'accélération marquée du rythme cardiaque.

β) Y a-t-il *déformation des incidents électriques* du moins avant la période d'insuffisance cardiaque ? Pour Harris [105], Hoffmann, Krumbaar [120], Kerr et Hensel [117], Bickel et Frommel [19], l'onde P serait exagérée. Une telle déformation témoignerait, pour Harris, de l'hypertrophie auriculaire, comme au cours du rétrécissement mitral, et expliquerait la tendance des deux affections à la fibrillation auriculaire ; l'exagération du P traduirait vraisemblablement un même mode de réaction du myocarde, dont le travail serait accru, soit en raison de l'obstacle valvulaire mécanique, soit en raison de l'augmentation des exigences périphériques (Bickel [17]). Cependant sur 39 cas, nous n'avons relevé que 4 fois l'exagération de l'onde P sur laquelle tous les autres tracés se montraient normaux, parfois petits, et, dans deux cas bifides.

L'accident R est le plus souvent normal, marquant tantôt une prédominance gauche (Wilson [220], 3 cas de Kerr et Hensel [117], 2 cas personnels), tantôt une prédominance droite (2 cas de Kerr et Hensel et 2 cas personnels). Sur 787 basedowiens, Goodall et Rogers [92] auraient trouvé 184 cas de prédominance gauche et 108

de droite. Dans la statistique de Krumbaar [121], ces deux types offrent une égale fréquence ; cependant, fait curieux à noter, alors que le premier cèderait dans la moitié des cas après intervention, la prédominance gauche persisterait ou même augmenterait, quel que soit le traitement institué.

Quant au T, certains auteurs attachent une grande importance à son exagération ; pour Hoffmann, Meissier [144], Zondek [221], l'élévation du T serait le premier signe de thyréotoxicose ; à lui seul, il permettrait d'affirmer un début de Basedow et, au cours d'un traitement thyroïdien, notamment dans le myxœdème où le T serait soit aplati soit négatif, la limite de toxicité thyroïdienne ; celle-ci serait atteinte sitôt que l'onde T serait redevenue normale. L'amplitude de cet incident évoluerait parallèlement au métabolisme basal (Tracher et White [203]), mais particulièrement dans l'insuffisance thyroïdienne ; car, dans le goitre exophtalmique, le T serait plus indépendant ; ainsi, dans deux cas de fibrillation rapportés par White et Aub [214], le soulèvement en question redevint normal sous l'influence de la digitale, sans aucune amélioration du métabolisme basal ; Krumbaar [120] insiste également sur l'intérêt de cet incident, son exagération dans le Basedow, sa régression après thyroïdectomie. Pour Bickel et Frommel [19], au contraire, le T serait aplati même en cas d'éréthisme cardiaque. Goodall et Rogers [92] ont remarqué que dans une tachycardie physiologique, l'onde T est plus haute que l'onde P, tandis que dans la tachycardie basedowienne, l'amplitude des deux incidents est égale, sans qu'il faille incriminer

une exagération du complexe auriculaire. Kerr et Hensel se rangent à cette opinion et notent l'aplatissement, parfois même l'inversion de T en 1re et 2e dérivations ; ce dernier phénomène comporterait un pronostic plus réservé. Willius, Boothby et Williams [217] rapportent également des cas de T négatifs. Dans leur étude d'ensemble, Goodall et Rogers [92] ont trouvé sur 787 cas, 46 fois le T inverse en 2e dérivation et 23 fois en première.

γ) Malgré les résultats précédents, nous devons reconnaître que, sur tous les tracés relevés dans le service, les accidents ventriculaires se sont montrés normaux, en dehors des cas de prédominance droite ou gauche signalés déjà. En particulier l'onde T ne présenta sur aucun tracé d'inversion, d'exagération ou d'aplatissement. Il nous semble donc que l'on a voulu donner une importance exagérée aux déformations électrocardiographiques et notre opinion concorde avec celle de Lewis [132] qui, chez de nombreux basedowiens, n'a jamais pu noter d'anomalies des complexes.

d) L'étude du *débit cardiaque* dans le cours du goitre exophtalmique avait déjà été entreprise en 1909 par Plesh sur 3 malades ; malgré les améliorations apportées par cet auteur à la technique de Fick, les résultats obtenus étaient encore imprécis : chez des sujets normaux, par exemple, il trouva des différences dans l'utilisation de l'oxygène allant de 74 à 43 ; l'auteur conclut cependant à l'exagération du débit cardiaque. Field et Bock également observaient chez des basedowiens des chiffres variant de 8, 9 à 14, en moyenne 11, 6, alors qu'ils notèrent seulement 6, 3 chez un sujet normal. Davies,

Meakings et Sand [54] et Means [143] reprirent ce problème pour arriver aux mêmes conclusions. Plus récemment, Liljestrand et Stenström [136], en 1925, examinèrent 10 sujets sains et 11 basedowiens, en utilisant la méthode de Krog et Lindhard. Le débit cardiaque se trouvait augmenté de 80 % chez les femmes et de 100 % chez les hommes, au début ; plus tard, en cas d'arythmie, il ne dépassait pas 75 %. Cette exagération serait en rapport avec l'élévation du métabolisme basal (Krogh, Lindhard, Boothby, Collett, Liljestrand et Stenström). Comme nous le verrons en étudiant la pathogénie de ces accidents, on peut également mettre en cause : l'augmentation de la pression différentielle et la rapidité du pouls. Ces trois facteurs, tension élevée, tachycardie et débit cardiaque augmenté, nécessitent un travail considérable, près de 150 % supérieur à la normale. L'effort continuel qui en résulte expliquerait la fatigue du myocarde, et l'apparition précoce de l'hypertrophie et de la dilatation.

D'ailleurs, d'après Davies, Meakings et Sand [54], le débit par contraction serait faible, étant donné la fatigue extrême du muscle ; ce serait donc surtout l'accélération du pouls qui répondrait à l'exagération du débit cardiaque total. Le mécanisme de la contraction du cœur serait très exactement réglé par les besoins de l'organisme : en effet, le nombre considérable de calories brûlées par un basedowien nécessite un courant sanguin beaucoup plus important, alors que ce dernier reste normal en cas de tachycardie provoquée chez un homme sain par une injection d'atropine, la combustion d'oxygène

n'étant pas modifiée (Field et Bock). Ces phénomènes, rapidité et force des contractions, sont sous la dépendance du système nerveux (Boothby). Pour Thompson, il existerait non seulement une exagération du débit cardiaque mais encore une augmentation de la masse totale du sang, qui pourrait régresser sous l'influence d'un traitement antithyroïdien, notamment d'une cure iodée.

Il résulte de ces divers travaux que le débit cardiaque est proportionnel au métabolisme basal : plus celui-ci est exagéré, plus il y a combustion d'oxygène et évacuation de CO^2 ; pour qu'il puisse y avoir échange suffisant au niveau des alvéoles, le débit sanguin devra être augmenté ; pour ce, la contraction ventriculaire sera plus forte ou plus rapide. On conçoit donc que le meilleur moyen de lutter contre la tachycardie sera d'essayer de ramener le métabolisme basal à un chiffre physiologique.

2° Les complications cardiaques chez les basedowiens

A côté des troubles précédents, symptômes mêmes de la maladie de Basedow, se placent d'autres accidents cardiaques, véritables complications, parmi lesquelles nous distinguerons :

les troubles divers du rythme,
les complications liées à une cardiopathie associée,
l'insuffisance myocardique proprement dite.

A. — Troubles du rythme

a) Crises de tachycardie paroxystiques.

α) Les *crises de tachycardie basedowiennes* : souvent

au cours de l'évolution d'une maladie de Basedow, pour une cause quelconque (fatigue, règles, grossesse, infection légère, traitement iodé intempestif), les signes s'exagèrent rapidement et l'on peut même noter une recrudescence brutale de la tachycardie, véritable *crise paroxystique basedowienne* (Oddo [155]). Bamberger [6], en 1910, avait recueilli 21 observations de ce genre dans la littérature médicale et eut lui-même l'occasion d'en constater trois. Pour Bickel et Frommel [20], ce fait se rencontrerait dans 10 % des cas, dans 30 % pour Dameshek, Brookline et Mass [50]. Ces accès se distingueront de la tachycardie paroxystique, dite essentielle, en ce qu'ils présentent un début et une fin progressifs, quelquefois relativement brusques, mais dont l'allure ne revêt pas la soudaineté caractéristique de la maladie de Bouveret : car le malade ne perçoit pas le déclic d'ouverture et de fermeture de l'accès, et rien ne lui permet de sentir si ce dernier est déclenché ou non ; la fréquence du rythme reste d'ailleur modérée se tenant entre 120 à 180 à la minute, bien que le pouls puisse parfois dépasser 200, et présenter des irrégularités (Bamberger) ; de toutes façons, l'éréthisme cardiovasculaire est marqué. Quant aux tracés électriques, ils montrent que, du moins dès les premières crises, la *tachycardie reste sinusale et normotope*. Enfin, si le dérèglement du rythme se prolonge, le cœur finit par se dilater et présenter des phénomènes de décompensation. Pour Zondek [221], on pourrait constater à l'écran, au cours de la crise, une dilatation cardiaque qui évoluerait parallèlement au processus thyroïdien (Dernini [59]. En outre, ni la pression des globes oculaires, ni la res-

piration profonde n'auraient d'effet sur la rapidité du pouls (Bamberger). Pendant les accès en question, le malade se plaint d'angoisse, mais rarement de douleur précordiale. Souvent, au paroxysme succède un anéantissement profond. En général, ces crises s'accompagnent d'une recrudescence des signes fondamentaux : exophtalmie, tremblement (Kocher), diarrhée (Gerhardt[82]), augmentation de volume du goitre (Jacobson), dont Hoessling, cependant, aurait signalé la régression.

Graduellement, ces accidents se répètent et peuvent, dans certains cas, signalés par Dameshek, Brookline et Mass [50], Willius, Boothby et Wilson [217], aboutir à de véritables *accès de fibrillation auriculaire*. Cependant il est presque de règle que le rythme redevienne normal dans l'intervalle. Hoffmann croyait que cette complication survenait toujours chez des malades âgés, atteints de myocardite scléreuse ; en réalité, les jeunes y sont également sujets, surtout si leur affection est grave, ancienne et tenace.

Nous n'avons pu observer chez aucun de nos malades de telles crises ; ce fait tient probablement à ce que la grande majorité d'entre eux, n'étant pas hospitalisée, devait présenter ces troubles en dehors des moments où nous les examinions. Encore ne nous a-t-il pas été possible de les préciser par l'interrogatoire étant donné l'absence totale de signes fonctionnels qui caractérisent ces paroxysmes.

β) *Les crises de tachycardie paroxystique essentielle, à type Bouveret* s'opposent aux précédentes, mais la littérature médicale n'en renferme que peu d'observations au

cours du goitre exophtalmique (Grenet [95] Dongelet, Barkes, Oddo [152], Hoffmann, Hoessling) ; cette variété est donc beaucoup plus rare (1,25 % d'après Bickel et Frommel [20]). Elle se reconnaît à ce que la crise survient brutalement sans cause apparente, le malade percevant nettement le moment où elle commence et où elle se termine ; l'accélération est intense (180 et plus) ; il n'y a pas d'exagération de l'éréthisme cardio-vasculaire, pas de tendance à la décompensation précoce ; enfin, à l'électrocardiogramme, quelquefois le rythme peut prendre un type nodal, le stimulus partant des environs du nœud de Tawara.

b) *Les extrasystoles* : α) Parry, déjà, notait dans une de ses observations que « le pouls battait 156 fois par mi-« nute, plein, dur, irrégulier et intermittent par inter-valle. » Mais ces accidents ont pu bien être étudiés depuis que les tracés graphiques, et surtout électriques ont permis d'en préciser la nature.

Contrairement à l'opinion de Read [170] et de Philipps et Anderson [161], qui croient les extrasystoles fréquentes (pour Read même, tout basedowien présente de ces accidents à un moment donné de l'évolution de sa maladie), ce trouble est rare (3 cas sur 47 : Krumbaar [120] ; 3,75 % : Bickel et Frommel [20]). Dans la statistique de Goodall et Rogers [92] sur 787 observations, on ne trouve que 19 fois des extrasystoles ventriculaires et 5 fois seulement des auriculaires. Ce fait s'explique par la rapidité du rythme ; on a pu souvent remarquer, en effet, que, chez un sujet qui présentait ce trouble, la tachycardie faisait disparaître momentanément les con-

tractions prématurées. L'arythmie extrasystolique pure basedowienne a été étudiée par Falconcini [72], Huber [110], Willius]216], Hirschfelder, Krumbaar [120]. Parfois ce rythme revêt le type couplé (Moulinier [146], Sattler, Zondek [221]). Ces extrasystoles sont le plus souvent du type ventriculaire aussi bien droit que gauche.

β) Nous-même avons pu en observer 6 fois sur 46 malades, soit dans une proportion de 13 %. Les 6 tracés en question ne comportaient qu'une seule fois des extrasystoles auriculaires et 5 fois des ventriculaires ; ces dernières survinrent dans deux cas seulement à la période de simple tachycardie sinusale ; les 3 autres observations concernaient des malades en arythmie perpétuelle. Dautrebande [52] a pu recueillir sur un même tracé des extrasystoles multiples, auriculaires, ventriculaires droites et gauches. Mais tandis que la tachycardie est inhérente à la maladie et cède, en général, aux traitements antithyroïdiens, les extrasystoles sont plus tenaces et persistent souvent même après thyroïdectomie, comme nous pourrons le voir dans un chapitre ultérieur (voir p. 93).

c) *Arythmie complète* : α) *l'arythmie sinusale* a été signalée par Krumbaar [121] qui en rapporte 4 cas sur 47 sujets examinés. Dans ce même groupe de malades, il n'aurait constaté qu'une seule fois du *flutter* ; ce dernier surviendrait dans 9,6 % des cas d'après Philipps et Anderson [161], 2,5 % pour Bickel et Frommel [20]. Il ne ne nous a pas été donné d'en observer.

β) *L'arythmie perpétuelle par fibrillation auriculaire* représente une des complications les plus intéressantes

de la maladie de Basedow, et cela d'autant plus qu'elle n'est pas rare. Car, parmi les nombreux cas de fibrillation auriculaire dus à des affections diverses (endocardite chronique, syphilis, artério sclérose, maladies infectieuses, lésions rénales, goitre exophtalmique), Frey cité par Coffen [47] admet l'origine thyroïdienne dans 5 % des cas, alors que, pour Stone et Vanzant [196], cette étiologie serait encore plus communément observée : 41,7 % des observations relevées par ces auteurs. D'ailleurs les nombreuses statistiques publiées sur la fréquence de ce trouble au cours de la maladie de Basedow, ne concordent nullement puisque les proportions admises oscillent entre 33 % (Kerr et Hensel [117]) et 3 % (Léa). Le chiffre le plus vraisemblable semble devoir se tenir aux environs de 10 % (Goodall et Roger : 9,5 % ; Hamilton : 9 % ; Clerc : 8 à 10 % [43] ; White et Aub : 12,6 % ; Lian : 8 %). Nous étudierons, à propos de l'étiologie, dans quelles conditions particulières survient cette complication.

Cliniquement, tantôt les malades se présentent comme des cardiaques dyspnéiques, cyanosés, œdémateux, sans jamais cependant arriver au degré d'asystolie confirmée, avec orthopnée et anasarque ; tantôt, et c'est le cas le plus fréquent, il s'agit de nerveux, inquiets, agités, sans signe évident de décompensation ; il est, en effet, remarquable de constater combien souvent l'arythmie perpétuelle ne détermine aucune gêne accentuée.

A l'examen, on trouve fréquemment de l'augmentation de volume du cœur et des souffles d'insuffisance

fonctionnelle. Mais, il faut savoir que l'arythmie peut survenir en dehors de toute dilatation cardiaque. La tension artérielle est normale ou presque (6 cas sur 7 de nos observations personnelles). A l'électrocardiogramme, Bickel et Frommel [18] signalent deux faits particuliers : les ventricules, tout en devenant arythmiques, restent fortement tachycardiques à 130 ou 150. La fibrillation auriculaire présente une rapidité relativement faible (Benjamin [14]), il s'agit quelquefois de flutter, plus souvent de fibrillation grossière ou de fibrillo-flutter.

γ) Nous même avons pu relever cette complication dans 15 % des cas ; chez tous nos arythmiques, les tracés se montraient typiques avec disparition complète du complexe auriculaire ; sur un seul de nos électrocardiogrammes, on apercevait quelques ondulations de la ligne iso-électrique, mais qui ne rappelaient que de très loin la régularité et la netteté des tracés de flutter.

Même à cette phase de l'affection peuvent se greffer des paroxysmes tachycardiques, ainsi que nous avons pu l'observer dans un cas : il s'agissait d'un homme de 33 ans, porteur d'un goitre toxique, et qui présentait de l'arythmie perpétuelle depuis 3 ans. Il fut opéré en deux temps par le professeur Sebileau et, après chaque lobectomie, à 8 mois d'intervalle, nous avons vu apparaître la même tachy-arythmie à 140, sans aucun signe d'insuffisance cardiaque. Ce phénomène que ne pouvaient expliquer ni une hémorragie, ni la température du malade, cessait vers le 3e jour, le rythme se ralentissant pour se maintenir aux environs de 100, mais sans reprendre sa régularité.

d) *Arythmies diverses.*

α) *Block des branches et des arborisations* : les déformations des complexes électrocardiographiques que l'on a coutume d'appeler block des branches ou des arborisations, ont été signalées au cours du goitre exophtalmique par Dameshek, Brookline et Mass [50], Krumbaar [120], Kerr et Hensel [117] ; personnellement, nous n'en avons jamais observées.

β) *Troubles de la conductibilité* : Quelques auteurs en ont signalés : notamment Krumbaar [120] dans 4 % des cas. Dameshek, Brookline et Mass [50] citent 2 cas d'allongement de l'espace PQ. Goodall et Rogers [92] ont constaté ce fait dans 242 cas sur 787. La conductibilité, pour ces auteurs, serait diminuée, l'intervalle PQ dépassant 2 dixièmes de seconde. Cependant, chez tous les basedowiens examinés dans le service, cet espace était normal ou bien au contraire raccourci.

e) *Bradycardies* : on a signalé également quelques cas paradoxaux de goitres exophtalmiques avec bradycardie (1,25 % d'après Bickel et Frommel [20]. Ce fait a été aussi observé par Eichorst, Pasteur, Havillard, Hale. Mais à côté des *bradycardies sinusales* par vagotonie, se placent, à titre de curiosité, les bradycardies par *bloc auriculo-ventriculaire* signalées dès 1915 par Reilingh [173]. Bacaloglu et Rascano [5] rapportent le cas intéressant d'un malade dont le pouls battait à 84, alors que le tracé jugulaire accusait 168 pulsations par minute, réalisant ainsi le rythme 2/1. Dameshek, Brookline et Mass [50] citent 2 observations de dissociation complète ; White et Aub [214] une. Ces phéno-

mènes ne semblent d'ailleurs n'avoir avec la maladie de Basedow que des relations de simple coïncidence et non de cause à effet.

***

En somme, parmi toutes les variétés d'arythmies signalées, la plus intéressante, d'autant qu'elle est particulièrement fréquente et tenace, est représentée par la *fibrillation auriculaire* ; comme nous l'avons déjà vu, nous en avons pu observer 7 cas sur 46 soit 15 %. Celle-ci ne s'accompagnait qu'une seule fois de signes d'insuffisance cardiaque. Toutefois en dehors du trouble du complexe auriculaire, les ondes R et T étaient presque toujours normales ; sur un seul tracé le T était inverse en 1re et 2e dérivation.

Les *crises de tachycardie basedowienne* seraient, elles aussi, un accident fréquent au cours de l'évolution de la maladie de Basedow. Mais elles passent le plus souvent inaperçues du malade lui-même et comme elles ne s'accompagnent d'aucun trouble fonctionnel, il est difficile de les prendre sur le fait. *La maladie de Bouveret*, par contre, représente l'exception.

Les *extrasystoles* paraissent un peu plus rares (13 % des cas de notre statistique). Relèvent-elles seulement de l'intoxication, ou, au contraire, ne sont-elles qu'un épiphénomène du goitre exophtalmique ? Il est difficile actuellement de se prononcer. En faveur de la première hypothèse, on peut citer les nombreuses expériences qui ont permis de reproduire ces anomalies par simple injection d'extrait thyroïdien ; cliniquement elles

peuvent se rencontrer à la phase de tachycardie, sans qu'aucune lésion concomitante ne vienne les expliquer. Cependant il faut noter que ce trouble est particulièrement fréquent en cas d'association lésionnelle, et qu'il persiste, en général, même après guérison apparente des autres signes basedowiens.

Les block des branches et des arborisations, les troubles de la conductibilité, la dissociation auriculo-ventriculaire restent exceptionnels, et relèveraient d'un facteur autre que l'intoxication thyroïdienne.

B. — **Complications liées à une lésion cardiaque associée.**

L'association d'une lésion organique au goitre exophtalmique n'est pas exceptionnelle ; tout au moins retrouverait-on souvent dans les antécédents des malades une affection, telle que le rhumatisme articulaire aigu, la fièvre typhoïde, la syphilis, qui toucherait directement le système cardio-vasculaire (Mouriquant et Bouchut [147], Weil et Diamantberger [212], Sergent [191], Schulmann [184]. C'est ainsi que pour Vincent [210], on rencontrerait le rhumatisme antérieur dans 42,8 % des cas ; Froment dans sa thèse [80] l'a observé 15 fois sur 33 sujets.

La fréquence de ces diverses maladies expliquerait peut-être le nombre et la ténacité des troubles du rythme dans certains cas qui nous intéressent. Elles pourraient devenir, en effet, l'origine de lésions myocardiques minimes ou tout au moins exagérer l'irritabilité de la fibre

musculaire, sans donner naissance à des cardiopathies avérées ; celles-ci sont relativement rares, et d'un diagnostic souvent malaisé. Dameshek, Brookline et Mass [50] ont trouvé 3 cas de sténose mitrale, deux de syphilis aortique et un de grande hypertension sur 33 malades. Nous-mêmes sur 46 observations, avons relevé 5 aortites, dont 3 nettement syphilitiques, et un seul cas d'insuffisance mitrale chez un ancien rhumatisant. Des 3 autres sujets appartenant à la même catégorie, deux présentaient de l'arythmie perpétuelle. Toutefois Froment, contrairement aux résultats que nous avons signalés, croit les lésions mitrales plus fréquentes que celles de l'aorte. Chvostek [42] aurait souvent observé chez les basedowiens le rétrécissement aortique. Bickel [16] en signala également un cas associé à l'insuffisance.

Cliniquement, en cas d'insuffisance mitrale associée, on percevra un souffle rapeux, en jet de vapeur, se propageant nettement vers l'aisselle, tandis que les souffles anorganiques, habituellement perçus, sont doux, légers sans propagation. Un rétrécissement mitral sera parfois plus difficile à reconnaître ; nous avons vu, en effet, que le thrill, l'éclat du premier bruit, le dédoublement du second n'étaient pas exceptionnels au cours de la maladie de Basedow, et pouvaient en imposer pour une sténose ; l'examen radioscopique décelant l'augmentation de volume isolée de l'oreillette gauche tranchera la question.

L'association goitre exophtalmique et maladie de Corrigan nous semble peu fréquente ; l'éréthisme cardio-vasculaire habituel chez les malades qui nous intéres-

sent pourrait y faire songer ; cependant l'insuffisance aortique aura pour elle son souffle diastolique, exceptionnel chez un basedowien pur, et sa tension artérielle si particulière, caractérisée par une différentielle élevée avec minima très basse. L'aortite, isolée ou associée à une lésion orificielle, nous semble moins rare, puisque nous l'avons rencontrée chez 10, 8 % de nos malades ; le siège de son souffle et surtout son image radioscopique permettront facilement de la reconnaître. C'est cette lésion qui devrait être tenue responsable des cas d'asthme cardiaque, d'insuffisance ventriculaire gauche, de douleurs angineuses signalées dans le goitre exophtalmique (Parry, Trousseau, Pierre Marie, Daubresse).

L'*angor basedowien* a été fort discuté. Les uns y voyaient un accident basedowien pur ; les autres, un trouble surajouté d'étiologie différente. Nous croyons que là, plus encore qu'ailleurs, il faut distinguer de l'angine de poitrine proprement dite, les phénomènes douloureux banaux que peuvent présenter certains malades et qui, du fait de leur état nerveux particulier, prennent une importance capitale. Tandis que les premiers relèvent avant tout d'un facteur nerveux ou toxiques et cèdent au traitement antithyroïdien, les autres, beaucoup plus graves, témoignent d'une lésion associée. Mais ces derniers sont bien plus rares (Goodall n'en aurait jamais observé) et persistent après guérison du syndrome basedowien. Parfois la différence entre ces deux variétés sera parfois difficile à établir et, en cas de doute, il sera toujours nécessaire de vérifier cliniquement et radiologiquement le cœur et l'aorte de tels malades, et de

faire pratiquer chez eux une réaction de Bordet-Wassermann. Nous ne pensons pas qu'il existe d'angor vrai purement basedowien ; d'ailleurs les observations publiées pour étayer cette hypothèse sont parfois sujettes à caution : ainsi Traversier [204] cite un cas qu'il croit être d'origine névropathique ; mais il signale, en outre, un deuxième bruit aortique parcheminé et de l'inégalité pupillaire ; ces crises deviennent de ce fait bien suspectes.

En tous cas, l'origine aortique de ces divers accidents a pu être vérifiée chez deux de nos malades : l'une se plaignait d'asthme cardiaque, l'autre de crises d'angor. Les deux furent reconnues cliniquement et radiologiquement atteintes d'aortite syphilitique.

C. — **Insuffisance myocardique.**

Au cours d'une maladie de Basedow insuffisamment ou à plus forte raison non traitée, peuvent apparaître des signes d'asystolie ; cette éventualité est beaucoup plus fréquente en cas de lésion organique associée (23,4 % dans le premier cas, presque 100 % dans le second (Dameshek, Brookline et Mass [50]). Nous étudierons ces phénomènes en même temps que l'évolution générale des troubles cardiaques (voir p. 49).

D. — **Mort subite.**

Toute maladie de Basedow peut être brutalement interrompue par la mort subite ; la fréquence de cet accident est difficile à établir, il ne nous a pas été donné

d'en observer et aucun des travaux analysés ne comportait de statistique à ce sujet : certains auteurs rapportent leur mortalité opératoire, d'autres, tels que Bickel et Frommel [16] signalent des cas dans lesquels la persistance du thymus ou une lésion organique associée peut être rendue responsable du décès. Cependant, même en dehors de ces causes, la mort subite peut survenir à un moment quelconque de l'évolution de tout goitre exophtalmique. C'est, en général, au cours d'une crise d'hyperthyroïdisme aigu, que, probablement sous l'influence d'une décharge trop grande de toxines glandulaires, se produit une hypersensibilisation, un déséquilibre de tout le système sympathique et parasympathique. L'épreuve de Goetsch et le R. O. C. sont très nettement exagérés ; des troubles multiples du rythme surviennent. Il est vraisemblable qu'il s'agit là de fibrillation ventriculaire (Bickel [16]). Cette hypothèse, également soutenue par Héring en 1912, Heitz et Clarac en 1913, Oddo [154], Pachon et Busquet est bien plus satisfaisante que celle proposée par Foster [76] : pour cet auteur, la mort subite, dite cardiaque, serait le plus souvent en rapport avec un trouble vasculaire, une paralysie vaso-motrice périphérique.

L'intoxication terminale est d'autant plus dangereuse qu'elle touche un myocarde déjà affaibli ou altéré, et qui réagit d'une façon particulièrement sensible aux intoxications, ainsi qu'en témoignent et les cas de décès survenant au cours ou immédiatement après une intervention, et les observations de pouls bigéminé pendant un traitement digitalique, et les expériences de Goodpasture [93]

sur la sensibilité de tels cœurs au chloroforme, travaux que nous analyserons lorsque nous discuterons la pathogénie de ces phénomènes.

II. — FORMES CLINIQUES

Après avoir énuméré les principaux accidents, il s'agit maintenant de voir dans quelle mesure ils interviennent dans la classification des syndromes basedowiens ou tout au moins parabasedowiens. Plusieurs formes cliniques peuvent être établies à cet égard.

1°) Maladie de Basedow proprement dite.

Les troubles cardiaques sont, avant tout, caractérisés par la rapidité et l'instabilité du pouls ; ils représentent un des symptômes cardinaux de l'affection et, associés au goitre et à l'exophtalmie, ils forment la triade de Merseburg, s'accompagnant en outre de tremblement, d'amaigrissement et d'exagération du métabolisme basal. Cette forme évolue par poussées successives, entrecoupées de plus ou moins longues périodes de rémission.

2° Adénome toxique (1).

A côté de la maladie de Basedow, se place le goitre basedowifié, adénome toxique des Américains. Les acci-

(1) Ce terme d'adénome toxique, proposé par les Américains et adopté par la plupart des auteurs contemporains, correspond dans les

dents cardiaques diffèrent-ils dans l'un ou l'autre cas ?

Pour Kerr et Hensel [117], dans le goitre exophtalmique vrai, la pression systolique serait augmentée et la diastolique, basse, alors que dans l'adénome, on noterait seulement une maxima élevée et une minima normale. Dans ce dernier groupe, la tachycardie paroxystique serait peut-être plus fréquente (Philipps et Anderson [161], Willius, Boothby et Wilson [219]) et l'asystolie s'observerait même dans 50 % des cas (Boothby).

D'après nos statistiques, nous avons constaté un léger degré d'hypertension (la maxima variant entre 22 et 15 cm. 5 à l'appareil de Vaquez-Laubry, avec un chiffre moyen de 17) chez 33 % de nos basedowiens, et dans 50 % des cas d'adénomes. Les extrasystoles nous semblent avoir peu de rapports avec les modalités de l'affection en cause (3 cas dans le premier groupe et 2 dans le second). Quant à la fibrillation auriculaire, nous l'avons observée chez 16 % des malades atteints de goitre toxique, alors que 14,7 % seulement des basedowiens vrais présentaient ce trouble. Ces proportions se rapprochent de celles trouvées par Willius, Boothby et Wilson : 24 % et 22 %, et cette élévation des chiffres pourrait facilement s'expliquer par ce fait que les malades atteints de goitre torique sont plus âgés, ayant souvent dépassé la quarantaine et que leur myocarde se laisse plus facilement fatiguer. Il faut aussi remarquer que la maladie de Basedow proprement dite évolue par

---

grandes lignes à l'ancien goitre basedowifié, signalé et décrit par Pierre Marie dès 1883.

crises avec périodes de rémission, tandis que, dans l'adénome, l'intoxication procède de manière sournoise, lente, continue, conduisant progressivement à l'insuffisance cardiaque.

3° **Formes compliquées de lésion cardiaque organique**

Nous ne reviendrons pas sur ces formes, dans le chapitre précédent, en effet, nous avons étudié les difficultés de diagnostic que cette association pouvait créer, et quelle gravité de pronostic elle comportait.

4° **Formes frustes**

Vis-à-vis de ces formes typiques, où les accidents cardiaques sont facilement rattachés aux troubles thyroïdiens, on a cherché à grouper les nombreux cas où des faits analogues se produisent, mais à l'état isolé : les liens qui les rattachent à leur cause endocrinienne sont ici beaucoup moins apparents ; il s'agit surtout, semble-t-il, de phénomènes liés à une excitation sympathique et les troubles spéciaux de la sécrétion thyroïdienne sont loin d'être évidents : le *cœur irritable* des soldats, sur lequel tant d'auteurs ont insisté pendant la guerre, reconnaîtra sans doute une origine glandulaire, séquelle d'une maladie toxi-infectieuse (rhumatisme articulaire aigu, fièvre typhoïde, scarlatine) ayant lésé jadis légèrement le corps thyroïde. Ces phénomènes, que n'accompagnent ni le goitre, ni l'exophtalmie, sont difficiles à diagnostiquer d'avec les névroses cardiaques ; seuls une épreuve de Goetsch positive, le chiffre élevé du métabo-

lisme basal et le bon résultat de la thyroïdectomie prouvent leur origine endocrinienne (Lian, [133], Maranon et Carasco [141]).

Parmi les formes atténuées, il faut encore citer les *névroses tachycardiques* de Gallavardin, [81] : il s'agit alors de malades se plaignant de palpitations, de dyspnée d'effort et chez qui l'examen montre une accélération du rythme plus ou moins accentuée sans lésion cardiaque appréciable. L'auteur insiste particulièrement sur la fréquence variable du pouls et décrit : les variétés de moment, la rapidité étant plus accentuée au début de l'examen qu'à la fin ; les variations quotidiennes, à prédominance matinale ; enfin les variations périodiques, le cœur pouvant être accéléré plusieurs jours de suite pour reprendre ensuite un rythme normal avant un nouveau paroxysme. Cette tachycardie résiste à la compression du pneumogastrique ; le R. O. C. ne la modifie pas et la digitaline est sans action sur elle. Elle s'accompagne d'une légère hypertension 16/9 au Riva-Rocci ; toutefois ces chiffres redeviennent normaux si le rythme se ralentit.

Nous avons pu observer 7 cas de troubles cardiaques sans goitre capables d'être rattachés à une cause thyroïdienne soit par les signes cliniques concomitants, (exophtalmie, diarrhée, amaigrissement, nervosité particulière du sujet), soit par le chiffre élevé du métabolisme basal, soit par le bon effet du traitement iodé. Chez tous ces malades la pression artérielle était normale.

Enfin nous rapprocherons de ce type fruste les

formes camouflées d'hyperthyroïdie, où le malade se présente comme un asystolique tachy-arythmique sans goitre (Levine et Sturgis [131]).

5° **Kropfherz**

On désigne sous ce nom général les troubles cardiaques survenant chez les goitreux, et en rapport avec les perturbations de la sécrétion thyroïdienne. Parmi les différents types de « kropfherz » décrits par Krauss [120] il faut retenir les deux formes cardio-vasculaires : la première est atténuée, le pouls bat à 100 ou 140, les malades se plaignent de crises de palpitations et de dyspnée ; plus tard on constate un éréthisme particulier des gros vaisseaux. On trouve seulement quelques petits signes de la série basedowienne : éclat du regard, irritabilité particulière. La seconde est plus accusée avec augmentation fréquente de la matité cardiaque, parfois véritable hypertrophie du ventricule gauche, comme on a pu le vérifier à l'autopsie.

Nous rapprocherons du « kropfherz » les phénomènes que Coller [48] a étudiés chez les goitreux qui présentaient un *métabolisme normal*. Le nombre des accidents augmentait avec l'âge des malades : le pouls dépassait 100 dans 18 % des cas chez les sujets de 20 à 30 ans, alors qu'après la cinquantaine ce taux était atteint dans 26,6 % des cas. Il en est de même de la dilatation cardiaque (13 % de 20 à 30 ans ; 50 % après 50 ans) et de la fibrillation auriculaire (pas de fibrillation avant 40 ans ; 30 % après 50 ans).

Nous-même chez 3 de nos goitreux, n'ayant pas atteint la quarantaine, nous avons pu constater, malgré un métabolisme normal, une tachycardie marquée au-dessus de 100 et une instabilité particulière du pouls. La radioscopie ne montrait cependant pas d'augmentation de volume de l'image cardiaque. Malheureusement, nous n'avons pas pu suivre assez longtemps ces malades ; il est possible qu'après un temps plus ou moins long, leur métabolisme s'exagère. Il ne faudra d'ailleurs pas attendre cette période pour instituer une thérapeutique énergique, et, dès que chez un goitreux, apparaîtront quelques phénomènes cardiaques, on devra le traiter comme un adénome toxique.

Ainsi le domaine du « kropfherz » n'est plus aussi nettement délimité qu'autrefois, et cette expression nous semble présenter le mérite d'avoir constitué seulement un groupement provisoire, rapprochant, dans un même chapitre, les relations pathologiques du cœur et de la glande thyroïde.

III — MARCHE. DURÉE. TERMINAISON

L'évolution générale des divers troubles cardiaques est variable suivant les cas et reste sensiblement parallèle à celle de l'affection en cause. C'est dire que, dans la maladie de Basedow, la marche des phénomènes sera entrecoupée de plus ou moins longues périodes de rémission et que, dans le goître toxique au contraire, la progression sera continue, aboutissant plus rapidement à

l'asystolie. Enfin, il faudra tenir compte de l'influence heureuse du traitement sur l'évolution des accidents.

1° En principe, les troubles cardiaques observés au cours d'une maladie de Basedow *non traitée* pourraient être considérés comme passant par trois phases :

A une première période de *tachycardie sinusale*, succèderont, sous l'influence de causes minimes exagérant l'hyperthyroïdisme, des crises de *tachycardie paroxystique*, qui caractérisent la deuxième phase ; ces accès d'abord transitoires se rapprocheront, deviendront intermittents et hétérotopes, aboutissant à l'*arythmie perpétuelle* par fibrillation auriculaire et finalement à l'insuffisance myocardique ; ces accidents constituent la troisième et dernière période.

Mais ce plan général de l'évolution est beaucoup trop schématique et l'affection peut s'arrêter dans sa marche à l'une quelconque de ces trois périodes ; dans certains cas l'arythmie survient d'emblée ; dans d'autres, au contraire, l'asystolie n'aura pas été précédée de fibrillation auriculaire.

D'autre part, cette évolution est souvent entrecoupée d'épisodes aigus, avec recrudescence passagère des troubles cardiaques à propos d'une infection intercurrente, au moment des règles à la ménopause, lors d'une grossesse. A ce sujet, quelles sont les conséquences de ce dernier état sur les phénomènes qui nous intéressent ? Il ne s'agit pas à proprement parler d'accidents gravido-cardiaques au cours de la maladie de Basedow non compliquée. Jamais, en effet, les phénomènes que l'on peut observer au début de la gestation, à cette période

de déséquilibre endocrinien qui dure quelques mois, n'offrent la gravité qu'implique généralement une telle désignation. Tout au plus peut-on constater une accélération particulière du pouls ; si l'affection est plus grave, le cœur augmente de volume et, peut-être dans ce cas, pourrait-on assister à de véritables crises de fibrillation transitoire. Mais bientôt tout rentre dans l'ordre jusqu'à la fin de la grossesse. Il n'a jamais été signalé de phénomènes de décompensation en rapport avec cet état.

La durée même de l'affection est variable, entrecoupée de phases de rémission, plus rapide chez les sujets âgés et surtout en cas de lésion organique associée.

La *terminaison* se fait dans quelques rares cas par régression spontanée des symptômes observés, plus souvent, vers l'*insuffisance cardiaque*.

Celle-ci, qui règle l'évolution et le pronostic des accidents qui nous intéressent, est loin d'être constante au cours d'un *goitre exophtalmique non compliqué* (33 cas sur 141 : Dameshek, Brookline et Mass [50]). Au contraire, elle est inévitable en cas de *lésion cardio-vasculaire* associée, il s'agit alors d'asystolie mixte, dont le pronostic est particulièrement sévère.

L'influence des autres complications est variable : la *tachycardie paroxystique* peut aboutir à une décompensation précoce survenant à l'occasion d'une poussée d'hyperthyroïdisme ; on constate alors fréquemment de petits signes d'asystolie, sans arythmie, avec augmentation de volume du cœur et éréthisme cardio-vasculaire. Au début ces signes cèdent facilement, le malade sort de sa crise thyroïdienne plus que cardiaque.

Mais plus souvent l'insuffisance cardiaque sera progressive, la *fibrillation auriculaire* étant le terme ultime de l'affection, comme dans certaines endocardites chroniques ; mais il faut savoir qu'il n'y a pas parallélisme complet entre l'arythmie et la décompensation, souvent le cœur, bien qu'insuffisant, reste régulier : sur 33 cas Dameshek Brookline et Mass [50] ont rencontré 23 fois cette éventualité. Quels sont les signes qui peuvent faire prévoir cette évolution ? Ce seront : la chute de la tension artérielle, l'apparition d'un bruit de galop, l'atypie des complexes électrocardiographiques surtout ventriculaires, la constatation d'œdèmes ; ceux-ci d'ailleurs peuvent être d'une interprétation délicate, et Wilson [220] pense qu'étant donnée notre ignorance concernant l'étiologie de ce syndrome, il pourrait s'agir là d'un trouble du métabolisme des tissus.

Enfin, dans quelques cas, d'ailleurs peu fréquents, (3 % d'après Willius, Boothby et Wilson [219]), les malades succombent à une asystolie progressive, contrairement à l'opinion de Mœbius qui affirmait que les basedowiens « souffraient et mouraient du cœur ». Mais deux faits dominent alors la symptomatologie : un important élément nerveux et surtout un état d'intoxication, de cachexie thyroïdienne, très particulier, bien que parfois, à la phase ultime de l'affection, les phénomènes toxiques puissent s'atténuer.

Il nous faut rappeler, enfin, que l'évolution de toute maladie de Basedow peut être brutalement interrompue du fait de la mort subite, encore que cette éventualité représente la grande exception.

2° Tout autre est l'évolution de ces troubles, si une *thérapeutique* appropriée parvient à enrayer l'intoxication causale; nous verrons, en étudiant le traitement, ce qu'on peut en attendre et comment il modifie heureusement la marche des accidents.

CHAPITRE IV

ETIOLOGIE

I. — Influence des causes générales de la maladie de Basedow sur les accidents cardiaques

L'étiologie générale des troubles cardiaques du goitre exophtalmique se confond avec celle de l'affection en cause ; c'est dire que fréquemment l'on ignore leur origine. On peut constater que la maladie de Basedow se rencontre plus souvent chez la femme (un homme pour 12 malades (Souques [194]) ; rare dans l'enfance, elle débute plus fréquemment à la puberté. On a pu invoquer comme cause prédisposante, l'hérédité, soit hérédité nerveuse, soit hérédité goitreuse. Mais l'étiologie même de la thyroïdite subaiguë ou chronique brusquement responsable des troubles observés passe le plus souvent inaperçue. Dans quelques cas, on a trouvé à l'origine de la maladie de Basedow une infection aiguë ou chronique : fièvre typhoïde, grippe, scarlatine, coqueluche, pneumonie, tuberculose, syphilis et surtout rhumatisme articulaire aigu. Enfin les accidents basedowiens qui sur-

viennent à la ménopause, et les crises d'hyperthyroïdisme consécutives à un trouble de la vie génitale, sont certainement en rapport avec un déséquilibre du système endocrinien.

II. — Raisons spéciales du retentissement cardiaque

1° Conditions inhérentes au sujet

Tous les basedowiens ne présentent cependant pas de phénomènes cardiaques avérés : Dameshek, Brookline et Mass [50] ont noté 95 cœurs normaux sur 141 cas ; Hamilton [98] en trouve 65 % ; Stone et Vanzant [196] : 41, 7 % ; Kerr et Hensel [117] : 56 %. Ces différences peuvent être dues :

a) A *l'âge*, les jeunes étant en général épargnés et les troubles d'autant plus fréquents et graves que les malades sont plus âgés. Stone et Vanzant donnent 45 ans comme âge moyen ; Bickel et Frommel : 34 ans [20] ; Hamilton : 49 ans [100]. Nous-même, sur 46 sujets observés, avons trouvé une moyenne de 40 ans ; nous avons pu cependant examiner une jeune fille de 19 ans qui présentait une tachycardie marquée à 142.

b) Au *sexe* : celui-ci influe peu, tout au moins directement, sur la fréquence des accidents cardiaques et si nous trouvons ici un nombre plus grand de femmes, c'est uniquement parce que l'affection en cause est plus commune chez ces dernières : 106 femmes pour 70 hommes (Kerr et Hensel [117]) ; 88 % de femmes (Hamil-

ton, [100]). Nos propres observations ont porté sur 37 femmes et seulement sur 9 hommes.

c) Aux *maladies antérieures* : celles-ci, au contraire, contribuent pour une large part au nombre et à la gravité des phénomènes cardiaques. Parmi les affections reconnues à l'origine de la maladie de Basedow, il en est deux surtout qui doivent retenir notre attention : le rhumatisme articulaire aigu et la syphilis. Leur affinité pour le système cardio-vasculaire explique facilement les lésions valvulaires ou artérielles associées aux troubles d'origine purement toxique. Le rhumatisme articulaire, nous le répétons, est fréquemment retrouvé dans les antécédents de tels malades. Déjà, dans une des observations de Parry, cette affection avait précédé de 6 ans l'apparition du syndrome thyroïdien. Mouriquand et Bouchut [149] signalent cette étiologie dans un tiers des cas. Froment [80] dans sa thèse, l'a trouvée 13 fois sur 33 ; Vincent [210] et Sergent [191] insistent également sur la fréquence de cette cause.

D'après nos recherches personnelles, 4 malades seulement sur 44 avaient présenté autrefois des crises de *rhumatisme articulaire aigu*, franches et bien déterminées. Même si cette affection ne donne pas naissance à une endocardite valvulaire, il est possible qu'elle soit responsable des troubles du rythme, et particulièrement de certains cas de fibrillation, par atteinte légère du myocarde. Sur nos 4 malades, en effet, un seul présentait une insuffisance mitrale avérée, mais deux autres étaient en état d'arythmie perpétuelle.

La *syphilis* peut également être à l'origine et du goitre

exophtalmique et des troubles cardiaques ; (Schulmann [184]) 4 de nos sujets étaient syphilitiques et 3 d'entre eux présentaient des signes nets d'aortite.

2° Conditions inhérentes à la maladie

Ces accidents diffèrent-ils dans leur expression clinique ou leur gravité, suivant qu'ils surviennent au cours d'une maladie de Basedow ou d'un adénome toxique ? Nous nous rallions volontiers à l'opinion de Dautrebande [52] et de Boothby [217] : d'après ces auteurs, dans le second cas, la pression artérielle serait plus élevée, l'arythmie plus fréquente ; l'asystolie surviendrait dans 50 % des cas ; il s'agirait, en effet, le plus souvent de malades âgés et l'affection évoluerait sans rémission. Il nous faut d'ailleurs ici remarquer l'influence possible du pays et du climat, le goitre toxique paraissant beaucoup plus fréquent et surtout plus grave, quant à ces manifestations cardiaques, aux Etat-Unis qu'en France.

III. — Causes particulières des complications cardiaques

Après avoir étudié la fréquence des complications observées dans un des chapitres précédents, il nous reste à préciser dans quelles conditions déterminées d'âge, de sexe, de terrain, celles-ci surviennent de préférence ; si certaines affections antérieures prédisposent à leur apparition ; si leur fréquence diffère suivant qu'il s'agit

d'une maladie de Basedow ou d'un adénome toxique.

Nous n'avons relevé *d'extrasystoles* ventriculaires que chez 5 de nos sujets soit dans 10, 8 % de nos cas. L'âge, en moyenne 38 ans, le sexe (2 femmes pour 3 hommes), la nature de l'affection en cause (3 goitres exophtalmiques contre 2 adénomes) semblent avoir peu d'importance. Dans deux cas les accidents survinrent dès le début, 3 fois ils furent contemporains de l'arythmie perpétuelle. Enfin, aucun de ces malades n'avait présenté autrefois de crise de rhumatisme articulaire aigu.

La *fibrillation auriculaire* est beaucoup plus fréquente-elle se rencontrerait surtout après la cinquantaine (Coller [48], Hamilton [98]). Cependant Bickel et Frommel [20] en signalent chez des malades de 15, de 20 et de 21 ans ; nous-même avons pu observer ce phénomène chez une jeune femme de 25 ans. L'âge moyen de nos arythmiques se trouvait être de 35 ans. Un facteur plus important que l'âge, nous paraît être la durée même de l'intoxication, 6 de nos observations sur 7 portaient sur des sujets dont l'affection remontait à plus de 3 ans. Un de ces malades était syphilique et 2 autres d'anciens rhumatisants. Enfin la fibrillation auriculaire serait plus communément observée au cours du goitre toxique (16, 6 %) que dans la maladie de Basedow (14, 7 % d'après nos statistiques personnelles).

Les *associations cardiaques lésionnelles* ne sont pas exceptionnelles. Dameshek, Brookline et Mass [50] signalent sur 40 malades, 3 cas de lésions mitrales et 2 cas d'aortites associées. Nous n'avons pu observer qu'un seul cas d'insuffisance mitrale mais par contre, 5 cas

d'aortite sur 46 sujets. Ces lésions associées entraînent rapidement *l'asystolie* (voir p. 39). Mais cette évolution peut se rencontrer en dehors de toute cardiopathie reconnue : elle survient surtout au cours d'une maladie de Basedow datant de longues années. Le myocarde se fatigue, et les accidents graves surviennent. Ce facteur mécanique explique les désordres marqués que l'on peut observer au cours de goitres peu toxiques, mais évoluant depuis longtemps, alors que certaines intoxications aiguës ne s'accompagnent pas d'insuffisance cardiaque. D'après Boothby l'asystolie se rencontrerait dans près de 50 % des cas. Elle s'accompagnerait ou non de fibrillation auriculaire. Sur 33 cas d'asystolie basedowienne, Dameshek, Brookline et Mass n'auraient noté que 10 fois de l'arythmie perpétuelle. A l'opposé de ces phénomènes subaigus ou chroniques, les *accidents cardiaques aiguës* du goitre exophtalmique sont généralement en rapport avec un paroxysme d'intoxication thyroïdienne. Souvent, en effet, des crises de tachycardies, de fibrillation paroxystique, parfois même la mort subite, peuvent succéder à une poussée basedowienne, lors d'une grossesse, d'une infection légère, à propos d'une anesthésie, d'une intervention, d'un traitement iodé intempestif.

CHAPITRE V

—

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions anatomiques varient suivant les périodes de la maladie et leurs caractères spécifiques sont, d'ailleurs, mal établis.

Lorsque, du fait d'une affection intercurrente, on peut pratiquer, dès le *début* de la maladie de Basedow, l'examen macroscopique et microscopique du cœur, on ne trouve rien de spécial.

A une *période plus avancée* de l'évolution, cet organe est, en général, augmenté de volume. Fahr [70] cite un cas où il atteignait 275 grammes alors que la malade ne pesait que 35 kg. 800. Cette hypertrophie se fait le plus souvent au dépens des cavités droites (Goodall et Rogers, [91], Fahr et Kulhe [71]). Ce fait concorde avec les examens radiographiques que nous avons pratiqués : 35 % des cas présentaient une telle augmentation de volume. Celle-ci n'est jamais considérable sauf en cas de lésion valvulaire associée. On peut quelquefois constater de la surcharge graisseuse.

A l'examen histologique, on trouve fréquemment (15 fois sur 18 : (Fahr [70]) des lésions de myocardite interstitielle : les fibres musculaires sont pâles, mal colorées, surchargées de graisse ; leurs stries ont disparu ; les noyaux sont fragmentés. Parfois on peut noter des îlots inflammatoires interstitiels ou périvasculaires, formés surtout de lymphocytes ; ces lésions sont en général localisées en foyer, non diffuses.

Enfin à un *stade plus avancé encore,* on peut rencontrer des zones de nécrose. C'est Fahr [70] le premier, qui en 1916 attira l'attention sur ces altérations myocardiques trouvées à l'autopsie de Basedowiens. Il en rapporte 5 observations dont une sujette à caution, la malade étant morte de paratyphoïde. Goodpasture en cite 2 cas [93] ; Goodall et Rogers [91] deux autres. Dans les comptes rendus de Fahr, il s'agit de petites lésions nécrotiques au voisinage des capillaires, avec fragmentation et destruction des fibres musculaires. Goodpasture trouva chez l'un une nécrose généralisée et diffuse du myocarde ; chez l'autre le processus intéressait une grande partie du ventricule gauche, mais était limité à ce foyer. Cet auteur rapproche ces lésions des myocardites toxiques soit localisées, soit diffuses sans embolie et sans foyer d'infection, telles qu'on peut en rencontrer dans la scarlatine et dans la diphtérie.

Tandis que les deux malades de Goodpasture étaient morts en état d'arythmie perpétuelle par fibrillation auriculaire, il est à remarquer que dans les deux observations de Goodall et Rogers les sujets ne présentaient pas de troubles du rythme. L'examen histologique révéla

cependant des foyers disséminés de dégénérescence des fibres musculaires à différents stades : les plus anciens et les plus nombreux étaient auriculaires, surtout gauche ; les plus récents et les plus marqués siégeaient, au contraire, sur les parois ventriculaires, particulièrement à droite et dans le septum interventriculaire.

D'après ces auteurs, ces lésions passeraient par 3 stades.

1° phase de dégénérescence des fibres musculaires et de nécrose.

2° phase d'infiltration leucocytaire et de phagocytose.

3° phase d'invasion des foyers nécrosés par des cellules endothéliales et des néo-capillaires.

Cependant, avant de conclure, il faudrait de plus nombreux examens : il est, en effet, assez rare de pouvoir pratiquer l'autopsie d'un Basedowien au début de l'évolution de sa maladie, et nous savons combien est délicate l'interprétation de coupes histologiques du muscle cardiaque, et combien rapidement apparaissent les altérations cadavériques de cet organe.

CHAPITRE VI

—

PATHOGÉNIE

I. — Données expérimentales

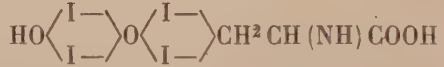
1° Le corps thyroïde normal est-il toxique ? Que contient-il ?

Il est un fait reconnu depuis longtemps par les physiologistes, à savoir c'est le rôle du corps thyroïde dans les phénomènes de nutrition générale : apparition du myxœdème, arrêt de développement chez les jeunes animaux après thyroïdectomie ; ces résultats seraient liés à la suppression de l'hormone thyroïdienne.

Mais si ce point est bien établi, la nature de la sécrétion même a été fort contestée : tour à tour, on a incriminé l'iodothyrine (Baumann de Fribourg, 1895) ; la thyréoglobuline (Oswald, [156]) ; celle-ci sensibiliserait le système cardio-vasculaire aux excitations électriques et pharmaco-dynamiques (adrénaline, histamine et pilocarpine), sans agir sur la pression artérielle, ni sur le rythme. Klose, Lampe et Liesegang en 1911 et 1913 supposaient que le corps thyroïde des basedowiens, au

lieu de transformer les produits iodés venus de l'intestin en thyréoglobuline, substance jouant le rôle d'oxydant catalytique, les transformait en basedowiodine, à la fois neuro-cardio et ovariotrope.

En 1915, Kendall de Rochester [113] isola la thyroxine (thyro, oxy, indol) cristallisable et douée d'une très grande activité : un tiers de milligramme augmenterait de 1 % le métabolisme basal d'un homme de poids moyen ; ce produit agirait comme catalyseur, son usure serait extrêmement lente, ses effets se prolongeant 15 à 20 jours après son administration. En 1923, Kendall conçut la thyroxine comme un dérivé iodé du tryptophane qui serait versé dans le sang par suite de l'absence des bactéries productrices de l'indol dans l'intestin. Enfin en 1925, Harrington [103] réussit la synthèse de ce corps :



L'injection de thyroxine synthétique provoque à des doses minimes des signes d'intoxication : il a suffi à Sainton [182] d'en administrer une dose totale de 5 milligrammes en plusieurs injections sous-cutanées, pour déclencher chez un homme de 25 ans un syndrome d'hyperthyroïdisme.

2° Que donne chez l'animal l'injection de corps thyroïde total ou d'extrait ?

A. — Troubles fonctionnels.

a) *Action sur la fréquence du pouls et la pression artérielle* : en général, l'injection de corps thyroïde

provoque l'accélération des battements cardiaques et la chute de la tension. Cliniquement, l'administration de trop fortes doses d'extrait peut déclancher de nombreux troubles, dont les plus fréquents et les plus importants atteignent l'appareil cardio-vasculaire, réalisant ainsi le tableau typique de l'intoxication expérimentale. Celle-ci a fait l'objet de nombreux travaux, notamment de Bield, Guinard et Martin, Hashover, Olivier et Schœfer. Certains auteurs avaient même cru pouvoir dissocier l'action des différents extraits : après injection de corps thyroïde d'animaux, contenant iodothyrine et thyréoglobuline, Cyon et Oswald constatent une chute de la pression, alors que celle-ci s'élevait après administration de glande digérée par la trypsine. Pour Gimez-O-Cana, une injection intraveineuse d'extrait total diminuerait la tension, tandis que la thyroiodine l'augmenterait.

Lauter et Determann [127] en 1926, ont perfusé des cœurs de lapins avec du sérum auquel ils ajoutaient de l'extrait thyroïdien ; ils remarquèrent qu'après une courte période de bradycardie et d'hypotension, le cœur se remettait à battre plus rapidement et plus violemment ; l'examen anatomique de ces pièces révéla surtout des lésions auriculaires.

D'après Liljestrand et Strenström [136], lorsque l'action des injections thyroïdiennes se fait sentir sur le métabolisme basal, (c'est-à-dire au moment où la maladie de Basedow semble être reproduite expérimentalement), la pression tend à redevenir normale.

b) *Action sur le débit cardiaque* : cette étude expéri-

mentale fut tentée en 1927 par Blalock et Harrison [24] chez le chien : les auteurs firent ingérer à leurs sujets progressivement de 0 gr. 13 à 0 gr. 67 d'extrait thyroïdien ; le débit augmenterait peu à peu pour dépasser après 4 à 6 semaines de 80 à 120 % le chiffre normal. Cette augmentation est plus longue à s'établir que celle du métabolisme basal, mais elle est plus accentuée et plus durable. Au bout de 4 à 8 semaines, ils ajoutaient à l'extrait thyroïdien 0 cc. 5 de Lugol ; ils constatèrent alors un ralentissement du pouls, une diminution du métabolisme basal et du débit cardiaque surtout après la première semaine, l'effet s'atténuant si le traitement était prolongé. Après 10 à 14 semaines, les auteurs supprimaient toute drogue : tandis que le métabolisme descendait rapidement pour n'être plus qu'à + 2 % après 4 mois, le débit diminuait lentement atteignant encore à cette époque + 19 %.

c) *Action sur le rythme* : de nombreux auteurs ont essayé de reproduire expérimentalement l'arythmie basedowienne. En 1914, Abbo [1] constata sur un cœur isolé de cobaye l'apparition de trémulations fibrillaires sous l'influence d'extraits thyroïdiens.

En 1916, Kendall [113] réussit à provoquer chez une chèvre de la fibrillation ventriculaire par injection de thyroxine.

Plus tard, en 1924, Benjamin [14], après avoir irrité le vague d'un cobaye, lui administra de 0,1 à 0,3 de thyroïodine ; il lui injecta ensuite 2 à 3 milligrammes de pilocarpine par voie sous-cutanée, ainsi qu'à des cobayes témoins. Au bout de peu de temps, on constata chez le

premier de la fibrillation auriculaire, s'accompagnant, il est vrai, d'un bloc complet, c'est-à-dire sans arythmie ventriculaire ; les autres, malgré des doses de pilocarpine plus élevées, ne présentèrent que des troubles marqués de la conduction auriculc-ventriculaire, sans anomalie du complexe auriculaire. L'auteur en conclut à la propagation par voie nerveuse du poison thyroïdien.

Bickel et Frommel [19],en 1925, réussirent grâce à des doses massives d'extrait concentré de corps thyroïde d'agneaux, injecté à des lapins, à reproduire toutes les variétés d'arythmies reconnues en clinique ; ils injectaient suivant les expériences de 1 à 8 thyroïdes d'agneau ; ces extraits administrés par voie intraveineuse sur 20 lapins leur permit d'obtenir 18 fois des phénomènes arythmiques : le plus souvent à la tachycardie sinusale du début succédait un ralentissement apparent du pouls, dû en réalité à des décharges d'extrasystoles ventriculaires. Dans ces cas d'intoxication expérimentale, d'ailleurs, les extrasystoles isolées sont rares : tantôt, elles donnent lieu à un rythme bigéminé, tantôt, elles se réunissent en salves. A un degré de plus, apparaît la fibrillation auriculaire ; mais pour ces auteurs, il faudrait qu'une prédisposition myocardique ou autre s'associât à l'hyperthyroïdisme pour provoquer ces phénomènes. Sur un de leurs sujets, ils notèrent au début une dissociation auriculo-ventriculaire complète, qui se transforma plus tard en arythmie perpétuelle. Enfin, au stade ultime de leurs expériences, survenait la fibrillation ventriculaire, suivie rapidement du décès de l'animal.

B. — Troubles lésionnels.

D'autres auteurs étudièrent les altérations du muscle cardiaque dans l'hyperthyroïdisme et plusieurs séries d'expériences ont été dirigées vers ce but : Bircher [22] aurait provoqué avec de l'eau d'une contrée goitrigène des goitres chez les animaux ; on aurait trouvé à leur autopsie surtout des lésions du myocarde.

Takane, [200] en administrant 0,03 de thyroiodine par jour, trouva dès la deuxième semaine des lésions de myocardite interstitielle et parenchymateuse.

En 1921, Goodpasture [93] reprit cette étude : il pratiqua 3 séries d'expériences. Dans les deux premières, il administrait au lapin de la glande thyroïde, soit sous forme d'extrait sec per os (un gramme par jour contenant 2 % d'iode), soit sous forme de thyroxine cristallisable intra-veineuse (un milligramme tous les 2 à 3 jours, contenant 65 % d'iode). Dans les deux cas, les animaux présentèrent de la tachycardie, un amaigrissement marqué, de la diarrhée, une exagération de leur métabolisme basal. A l'autopsie, il constata de la sclérose périvasculaire et une légère destruction des fibres musculaires autour des artériolles et des veinules, surtout des parois du ventricule droit.

Dans sa 3e série d'expériences, Goodpasture après avoir administré à ses lapins de l'extrait thyroïdien sous une des deux formes décrites ci-dessus, jusqu'à ce que la tachycardie atteigne 300, leur faisait inhaler du chloroforme pendant une heure sans jamais pousser l'anesthésie à fond. A l'autopsie des 12 lapins ainsi

traités, il trouva 5 fois de larges zones nécrosées du ventricule gauche, 5 fois des foyers microscopiques dans le ventricule droit, 4 fois des lésions histologiques des 2 ventricules, 3 fois le cœur était indemne ; il est à remarquer qu'il ne rencontra jamais de lésion auriculaire.

Goodpasture en conclut que le muscle fatigué par cette intoxication est en état de moindre résistance et qu'une quantité de poison tel que le chloroforme, sans effet sur un cœur normal, est mortel dans ce cas.

D'autres expériences ont été pratiquées dans ce sens par Hashimoto [108] ; il administrait per os chaque jour 0 gr. 5 d'extrait sec thyroïdien à des rats blancs. En plus de l'hypertrophie, il trouva des lésions histologiques chez 90 % des animaux sacrifiés la première et la deuxième semaine, chez la plupart de ceux tués pendant la troisième semaine.

Ces lésions se caractérisent par des amas de grosses cellules d'origine conjonctive, situées entre les fibres musculaires et souvent autour des vaisseaux ; dans les lésions jeunes, à côté de ces éléments, on pourra voir quelques lymphocytes, plus tard les fibroplastes dominent nettement. Les fibres musculaires sont détruites en certains points, avec disparition des stries, diminution de l'affinité tinctoriale au carmin et désintégration des noyaux.

Bien qu'Herzfeld, en se plaçant dans les mêmes conditions expérimentales, n'ait constaté aucune lésion anatomique, il semble possible à l'heure actuelle de conclure à l'atteinte directe du myocarde par la toxine thyroïdienne.

Ces deux lésions : inflammation interstitielle et dégénérescence parenchymateuse, peuvent être rapprochées de celles qu'Aschoff et Tawara ont décrites dans le rhumatisme articulaire aigu. Enfin ces altérations anatomiques de l'hyperthyroïdisme expérimental sont semblables à celles que Fahr [70] a pu trouver à l'examen des cœurs goitreux ; myocardite interstitielle non suppurée.

3° Le corps thyroïde basedowien est-il plus toxique que le corps thyroïde normal ?

Le corps thyroïde contient donc une toxine capable de provoquer chez l'animal des troubles fonctionnels et lésionnels. Mais ces accidents diffèrent-ils suivant qu'il s'agit d'un corps thyroïde normal ou d'un goitre exophtalmique ? Dans le second cas y a-t-il seulement hypersécrétion d'un produit normal ? Ou, bien au contraire, la glande ne donne-t-elle pas naissance à un produit atypique, vicié, responsable des désordres observés ? Y a-t-il hyper ou dysthyroïdie ?

Les auteurs partisans de l'hyperthyroïdisme se fondent sur les faits de thyroïdisme alimentaire, sur les examens histologiques (hyperplasies des cellules épithéliales), sur la sensibilité des Basedowiens aux extraits de cette glande, sur l'éthyroïdothérapie.

La théorie dysthyroïdienne s'appuie sur certains faits cliniques paradoxaux en apparence : petits signes de myxœdème chez les Basedowiens, amélioration dans certains cas par un traitement thyroïdien. Cette hypo-

thèse soulevée par Gautier de Charolles s'est modifiée depuis : en plus de l'hyperfonctionnement de la glande, on admettait l'incapacité de l'épithélium à remplir ses fonctions bio-chimiques.

Pour les auteurs Américains, pour Gley, Gautier de Charolles, etc., dans le goitre basedowifié ou toxique, il y aurait hyperthyroïdisme seul, alors que, dans la maladie de Basedow, la quantité et la qualité du produit sécrété seraient troublées ; c'est ce qui expliquerait pour Kendall [114] les bons résultats du traitement iodé dans le goitre exophtalmique et ses échecs dans l'adénome toxique ; dans le premier cas, en effet, la thyroxine sécrétée serait pauvre en iode. Pour Harrington [103], on trouverait la même teneur en iode dans les deux goitres, la différence serait dans la constitution chimique d'une albumine iodée.

Pour étayer ces hypothèses, de nombreuses expériences ont été pratiquées :

Gley et Cieret [86], partisans de la théorie dysthyroïdienne, tentèrent l'injection au chien de sérum de Basedowien ; ils observèrent une accélération du pouls, une diminution de l'amplitude des battements cardiaques, une chute de la pression artérielle après une courte phase d'hypertension, une hypoexcitabilité des nerfs moteurs du cœur. Ils essayèrent ensuite [87] l'injection d'extrait frais de goitre exophtalmique ; ils obtinrent ainsi une chute de la tension qui se maintint basse, avec affaiblissement des contractions cardiaques, diminution de l'excitabilité des filets modérateurs. Il est à remarquer que les résultats furent identiques avec des ex-

traits de goitre banal. L'injection d'extrait de corps thyroïde normal leur donna des résultats différents : chute passagère de la tension sans modification de l'excitabilité du cœur.

Soupault [193] donnait, chaque jour à des cobayes 0 gr. 05 d'extrait frais de glande thyroïde soit de mouton, soit d'un homme normal, soit d'un Basedowien. Dans le premier groupe les sujets présentaient un amaigrissement marqué et mouraient au bout de 8 à 10 jours, c'est-à-dire après avoir reçu 45 à 60 centigrammes d'extrait ; l'autopsie ne révélait rien d'anormal. Dans le deuxième groupe, après avoir présenté le même tableau clinique, ils mouraient un peu plus tard, après qu'on leur eut administré de 0 gr. 85 à 1 gramme. Enfin dans le troisième groupe, les symptômes furent très atténués, les cobayes survécurent, même après avoir ingéré des doses d'un gramme 50.

Donzelot [62], en 1914, étudia la pathogénie de la tachycardie paroxystique : après injection intraveineuse d'extrait de goitre exophtalmique, il put remarquer chez un chien une crise de tachycardie totale et régulière, alors que chez un autre, il nota de l'arythmie complète par fibrillation auriculaire.

De Quervain [166], expérimentant sur des rats, étudia leur métabolisme banal ; celui-ci s'exagérait après injection de sérum de Basedowien, cette action était neutralisée par une injection de sérum de crétin. Mais de cet antagonisme de fonction il ne faut pas conclure à une différence parallèle de sécrétion.

Expériences personnelles

Nous-même avons voulu reprendre cette étude expérimentale sur le lapin. Nous avons choisi trois animaux adultes, sains, de 3 kilog. environ. A notre premier sujet, nous avons injecté dans les veines un gramme d'extrait perthyroïdien (Carrion) le 1er jour, 2 grammes le 3e jour, 3 grammes le 5e jour. Malgré ces doses, nous n'avons pu constater aucun trouble de l'état général, l'appétit était conservé, l'animal ne présentait pas de diarrhée, son poids restait stationnaire. A l'électrocardiogramme, le pouls battait à 250 sans jamais dépasser 270 ; les complexes restaient normaux.

Au deuxième, nous avons injecté par voie intraveineuse, le 1er jour un gramme d'extrait désalbuminé du goitre d'un de nos Basedowiens, le 3e jour 2 grammes, le 5e jour 3 grammes. L'état général est resté bon, malgré un amaigrissement de 200 grammes en 10 jours, avec un pouls battant entre 220 et 230, et des complexes électriques normaux.

Enfin au troisième, nous avons administré par voie intraveineuse, le 1er jour, un milligramme de thyroxine synthétique, préparée par les laboratoires Roche d'après la formule d'Harrington, le 2e jour, 2 milligrammes ; le 4e jour, 4 milligrammes ; le 6e jour, 5 milligrammes. Nous avons pu alors constater l'atteinte rapide de l'état général, car l'animal présentait une agitation marquée, de la diarrhée ; ses poils tombèrent ; son poids passa en 10 jours de 3 kg. 050 à 2 kg. 590. A l'électrocardiogramme, le cœur battait entre 290 et 300, l'onde T, négative avant

le début de l'expérience, devint positive dès la deuxième injection. Ce lapin succomba le 9e jour, sans que l'on pût préciser dans quelles circonstances, l'animal ayant été trouvé mort un matin, après avoir reçu en tout 12 milligrammes de thyroxine. A l'autopsie, le corps thyroïde semblait normal, le foie était légèrement congestionné ; le cœur, augmenté de volume, pesait 30 grammes ; on pouvait voir à la face antérieure du ventricule gauche un placard blanchâtre de quelques millimètres de diamètre, semblant en rapport avec une zone de dégénérescence graisseuse. La coupe et l'examen histologique, pratiqués au laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté grâce à l'obligeance du Dr Huguenin, n'ont rien décelé de spécial.

Conclusion. — Quels faits pouvons-nous déduire de ces nombreux travaux ? Certains résultats ne peuvent prêter à aucune critique, et l'on peut affirmer que l'extrait thyroïdien agit sur la fréquence des contractions, sur la pression artérielle et sur le système cardio-régulateur ; Bickel et Frommel ont même pris sur le fait le rôle de la toxine thyroïdienne dans la genèse des arythmies. Nous avons vu également que l'extrait de goitre exophtalmique est plus nocif que la glande normale.

Mais ces expériences biologiques, reposant sur d'assez grossières différences quantitatives et non qualitatives, nous permettent-elles de conclure à la pathogénie des phénomènes cliniques observés ? Il est difficile de rapprocher de la maladie de Basedow, résultat d'une imprégnation longue, continue, évoluant sur de nombreuses années, l'intoxication brutale et massive provoquée par

l'injection d'un extrait parfois mal défini chimiquement. D'autre part, interviennent, dans les expériences de longue durée sur les mêmes sujets des phénomènes tantôt de sensibilisation, tantôt d'accoutumance, qui peuvent fausser les résultats et les conclusions qu'on en tire. Enfin plusieurs de ces expériences ont été pratiquées avec des produits non désalbuminés et certains effets obtenus ainsi peuvent être mis sur le compte de phénomènes de choc, liés à l'introduction, souvent massive, d'une substance hétérogène. De plus nombreuses expériences seraient donc encore nécessaires pour établir plus solidement les théories émises actuellement, théories séduisantes d'ailleurs, mais insuffisamment étayées par l'expérimentation et somme toute, encore bien hypothétiques.

II. — A la lumière de ces expériences, que peut on penser de la pathogénie des troubles cardiaques dans la maladie de Basedow ?

1° Pathogénie des symptômes.

La pathogénie des signes cardiaques de la maladie de Basedow reste à l'heure présente fort discutée :

A) Pour certains, il n'y aurait aucune relation directe entre le goitre exophtalmique et les troubles cardiaques présentés par les malades chez lesquels il ne s'agirait que d'une coïncidence :

Les uns ne voyaient là qu'un effet du hasard, ces deux affections étant totalement différentes (Froment, [80]).

D'autres leur attribuaient une origine inflammatoire

commune, notamment le rhumatisme articulaire aigu (Moebius, Gayne, Charcot, Amy, Lescaux [130], Lewelyn, Jones, Mouriquant, et Bouchut [147], Sergent [191], Vincent, [210]).

D'autres, enfin, supposaient qu'un trouble général préparait un terrain favorable aussi bien au vice de sécrétion de la glande qu'aux perturbations cardiaques (Chvosteck, [41], Hess, Chiari, [40]). Ces conceptions sont à peu près abandonnées aujourd'hui.

B) On ne soutient également plus l'hypothèse qui supposait une cardiopathie primitive ; les accidents toxiques eussent été dans ce cas secondaires, liés à la stase accentuée dans les vaisseaux thyroïdiens. Cette théorie est difficilement défendable, les signes basedowiens pouvant s'atténuer à la phase terminale, en pleine asystolie.

C) On admet donc aujourd'hui que les troubles cardiaques sont nettement secondaires aux phénomènes thyroïdiens, plus accusés évidemment en cas de lésion valvulaire associée ; même ce fait admis, plusieurs hypothèses restent en présence :

a) La *théorie mécanique* par compression trachéale et gêne de la circulation pulmonaire, peut expliquer certains accidents comme pour tout goitre volumineux ou plongeant ; mais elle est difficilement applicable à tous les cas, notamment aux goitres de petit volume que peuvent présenter certains Basedowiens.

b) La *théorie nerveuse* repose sur les nombreux phénomènes sympathiques observés. Cependant, le plus souvent, ceux-ci ne sont pas primitifs ; les lésions nerveuses sont tout à fait exceptionnelles.

Aussi la plupart des auteurs admettent-ils à l'heure actuelle la *théorie toxique*, l'excitation du système cardiorégulateur étant due au poison thyroïdien.

En effet, les accidents observés évoluent parallèlement aux troubles endocriniens, disparaissent à la suite d'un traitement antithyroïdien, s'aggravent de façon brusque et transitoire dans les crises d'hyperactivité de la glande.

Cette pathogénie permet seule d'expliquer les accidents cardiaques, palpitations, tachycardie, modifications du R. O. C., qui surviennent fréquemment au cours d'un traitement opothérapique intempestif. Ce fait est, d'ailleurs, si nettement établi, que, depuis longtemps, l'on juge la tolérance des malades à cette thérapeutique d'après la fréquence de leur pouls.

La toxine en cause agit-elle directement sur le cœur ou par l'intermédiaire du système nerveux.

Cliniquement, en cas de dissociation auriculo-ventriculaire, l'extrait thyroïdien accélère le rythme de l'oreillette restant sans effet sur le ventricule. L'extrait glandulaire agirait donc par *voie nerveuse* (Aub et Stern, [3], Benjamin, [14]). Expérimentalement Claude Bernard avait déjà prouvé que l'excitation du sympathique, en plus de l'exophtalmie et de la dilatation pupillaire, provoquait de la tachycardie. Non seulement les nerfs accélérateurs sont touchés par l'affection, mais tout le système sympathique et parasympathique.

Certains auteurs ont voulu faire intervenir les surrénales qui serviraient d'intermédiaire entre le sympathique et la thyroïde ; celle-ci resterait le point de départ,

mais par une excitation du système endocrinien, il y aurait secondairement hyperadrénalinémie, d'où hyperexcitabilité du sympathique ; la maladie de Basedow serait donc une affection pluriglandulaire, où les troubles sécrétoires s'associeraient à la sympathicotonie et la commanderaient. Cette théorie a été défendue à Vienne par Eppinger, Falta et Rudinger, Hess ; à Berlin par Krauss et Friedenthal ; en France elle fut combattue par Gley, arguant de l'action hypotensive du sérum de Basedowien et de l'inconstance de la réaction de Loewi. (1)

On étend aujourd'hui l'influence de la glande thyroïde à tout le système vago-sympathique. Alors qu'autrefois, avec Eppinger, on distinguait les sympathicotoniques des vagotoniques, actuellement avec Danielopolu, on tend à considérer les Basedowiens comme amphotoniques, ce qui expliquerait les résultats contradictoires que l'on trouve en clinique dans la recherche du R. O. C. et la sensibilité particulière de ces malades, aussi bien à l'adrénaline qu'à la pilocarpine. Enfin, certaines formes exceptionnelles de bradycardie seraient dues à la prédominance du vague. Le fait essentiel n'est donc pas l'hypersympathicotonie, mais le déséquilibre profond entre les deux systèmes d'où grande instabilité cardiaque. C'est le jeu de compensation, de balancement entre ces deux actions contraires, qui se trouve compromis par les troubles de sécrétion thyroïdienne (Oddo [152]).

---

(1) Epreuve de Loewi : alors que, chez l'individu normal, l'instillation conjonctivale de deux à trois gouttes d'une solution d'adrénaline au milliëme reste sans effet, chez un basedowien, elle serait suivie de mydriase.

Mais à côté du trouble nerveux, il y a probablement *atteinte directe du myocarde* : des lésions de la fibre cardiaque ont été trouvées à l'autopsie de Basedowiens et ont pu être reproduites expérimentalement : (Bircher [22], Takane [200], Drago [63], Fahre et Kuhle [71], Hashimoto [107], Bickel et Frommel [19]). Ces auteurs croient que l'intoxication agit surtout par le mécanisme d'une hypersensibilisation du muscle, qui, s'ajoutant aux altérations fonctionnelles de l'appareil nerveux, en aggravent le caractère. Goodpasture [93] se rangerait également à cet avis.

La cause immédiate de cette moindre résistance est encore hypothétique ; une des théories les plus ingénieuses a été émise par Takane [200] : un muscle qui travaille forme de l'acide lactique ; or, celui-ci possède la propriété de dissocier les combinaisons iodées ; le cœur basedowien travaillant intensément jour et nuit, produit une quantité anormale d'acide lactique, lequel met en liberté une grande proportion d'iode. Ce dernier, d'après Pouchet, Henrijean et Corin, exagérerait l'excitabilité des nerfs vaso-constricteurs et accélérateurs et diminuerait celle des vaso-dilatateurs, dépresseurs et pneumogastrique. Tandis que les autres organes (foie, reins, muscles striés) sont très riches en protéines qui, se combinant à l'acide lactique, neutralisent son effet sur les corps iodés, le cœur n'en possède que très peu, insuffisamment pour neutraliser la grande quantité d'acide lactique formée.

Pour Goodpasture [93], chez les basedowiens comme dans l'hyperthyroïdisme expérimental, la réserve nutri-

tive du muscle cardiaque est diminuée, surtout en ce qui concerne le glycogène. Il n'a pu en effet, retrouver ce dernier corps dans le myocarde des lapins ayant servi à ses expériences.

D'autres auteurs ont invoqué tour à tour une augmentation du taux de la cholestérine (Rothschild et Jacobsohn), un trouble du métabolisme du calcium (Kylin) ; mais jamais ces phénomènes reproduits expérimentalement n'ont pu donner naissance à des perturbations cardiaques.

Ainsi dans l'état actuel de nos connaissances, les données les plus vraisemblables supposent-elles une intoxication thyroïdienne déréglant le système sympathique et parasympathique, et mettant le muscle cardiaque en état de moindre résistance.

2° Pathogénie des accidents.

A) Tandis que les symptômes du début sont avant tout d'origine toxique, l'*insuffisance myocardique* relèverait plutôt d'un facteur mécanique. Dès les premières années de la maladie du fait de la tachycardie et du raccourcissement de la diastole, le remplissage des cavités devient défectueux et l'oreillette y remédie par une contraction brutale qui n'est pas sans la fatiguer à la longue ; quant au ventricule gauche, son travail est encore accru par l'exagération de la circulation périphérique ; la plupart des organes ont besoin d'une irrigation plus importante du fait de l'augmentation du métabolisme basal. En effet plus ce métabolisme est exagéré, plus il y a com-

bustion d'oxygène (25 à 60 % de plus) et évacuation de CO^2 ; or pour qu'il puisse y avoir échange suffisant d'hémoglobine au niveau des alvéoles, le débit sanguin doit être augmenté (Krogh, Lindhard, Boothby, Collett, Liljestrand et Stenström [136]) ; pour ce faire, la contraction ventriculaire doit être plus forte ou le rythme plus accéléré, parfois les deux en même temps. Le plus souvent, la pression restant normale, le rythme sera plus rapide ; le débit systolique ne sera pas augmenté, mais le débit par minute, (Boas [25]).

Les exigences sanguines des organes périphériques sont considérables ; le corps thyroïde demanderait à lui seul 5 à 10 fois plus de sang que normalement ; il se produirait à son niveau une dérivation sanguine qu'on évalue dans les cas graves, à plus d'un litre, alors que le débit passant normalement par la glande est de 100 cc. par minute. Cette déperdition ne peut être compensée que par un surmenage important du ventricule dont le travail dépasse près de 150 fois l'intensité habituelle (Liljestrand et Strenström [136]) ; cet effort constant aboutit rapidement à l'hypertrophie puis à la dilatation et à l'insuffisance cardiaque, effets à rapprocher de ceux causés par un anévrisme artérioso-veineux. Cet élément mécanique explique ce fait pourquoi certaines thyréotoxicoses aiguës entraînent moins de troubles cardiaques que certains adénomes peu toxiques mais évoluant depuis longtemps.

B) La pathogénie des *arythmies* est encore plus complexe : trois facteurs, d'importance inégale, d'ailleurs semblent en cause :

a) L'*intoxication*, seule, peut être à l'origine des diverses arythmies observées, en particulier de la fibrillation auriculaire, comme l'ont prouvé les travaux de Bickel et Frommel [20]. Ce facteur expliquerait les crises paroxystiques d'arythmie succédant aux poussées aiguës d'hyperthyroïdisme.

b) A un degré moindre le *système nerveux* : certains auteurs ont cependant voulu lui faire jouer un rôle important : Rothberger et Winterberg ont prouvé expérimentalement que chez l'animal l'excitation combinée du pneumogastrique et du sympathique déclanchait la fibrillation auriculaire. Celle-ci pourrait être encore provoquée chez le chien par la section de la moelle entre la 6e et 7e cervicale, séparant ainsi le centre du vague de celui du sympathique (Petzetakis). Bamberger [6] croit aussi à l'origine nerveuse, même centrale de certaines crises de tachycardie paroxystique basedowienne ; pour lui elles naîtraient au centre cardiaque, situé dans la moelle prolongée entre les tubercules quadrijumeaux et le calamus scriptorius.

c) La *fatigue du myocarde* et sa distension du fait de son travail exagéré ; cependant il ne faut pas croire au parallélisme des deux faits : souvent, au contraire, l'arythmie s'observe avant tout phénomène de dilatation et de décompensation alors que, dans d'autres cas, l'asystolie survient malgré la régularité des contractions cardiaques.

Mais un autre facteur, sur lequel nous insisterons, c'est l'atteinte antérieure du muscle cardiaque par une maladie infectieuse (rhumatisme articulaire aigu, fièvre

typhoïde, scarlatine, syphilis), qui, sans créer de lésion cliniquement décelables, en font un lieu de moindre résistance ou en accroissent l'excitabilité ; cette hypothèse expliquerait la tendance particulière de certains basedowiens à présenter de l'arythmie, et la persistance de ce trouble malgré la guérison apparente des autres symptômes thyroïdiens. Il est d'autre part peu probable qu'un phénomène tel que l'arythmie perpétuelle soit imputable à une cause purement toxique ou nerveuse, sa durée même implique une lésion organique à l'origine du trouble.

La pathogénie des accidents étudiés pourrait donc se résumer ainsi : perturbation de la sécrétion thyroïdienne exagèrant le métabolisme basal et dérèglant le système vagosympathique, d'où la tachycardie. A un degré de plus, l'intoxication, comme il a été prouvé expérimentalement, serait tenue responsable des phénomènes arythmiques observés ; il est probable cependant qu'une lésion myocardique est nécessaire pour expliquer l'apparition de certains d'entre eux et surtout leur persistance.

CHAPITRE VII

—

PRONOSTIC

I. — Pronostic général des troubles cardiaques de la maladie de Basedow

Le pronostic de la maladie de Basedow relève évidemment en grande partie de l'état du cœur. Si la tachycardie du début n'est pas un symptôme de défaillance, seulement mais d'adaptation physiologique, plus tard, quand elle s'exagère, elle peut être la cause, sinon un signe d'asystolie. D'une façon générale, celle ci sera d'autant plus précoce que l'affection sera plus sévère. Cependant, même en Amérique, où les statistiques témoignent d'une gravité particulière, la décompensation ne survient que dans 50 % des cas (Boothby). Sur nos 45 malades, nous ne l'avons constatée qu'une seule fois. D'après Willius, Boothby et Wilson [219] peu de Basedowiens meurent par le cœur (3 %).

Si la gravité du goitre exophtalmique est fonction des accidents cardiaques, le pronostic de ceux-ci est intime-

ment lié à l'état de la glande thyroïde. Le traitement devra donc toujours viser à supprimer la cause ; c'est ainsi que l'arythmie perpétuelle peut constituer une indication opératoire. Chaque fois que l'on obtient une rémission des troubles toxiques, que l'on peut suivre grâce à l'étude du métabolisme basal, on est en droit d'espérer une amélioration parallèle des phénomènes cardiaques.

II. — **Pronostic des troubles du rythme**

Les *crises de tachycardie* ne présentent de gravité que par leur durée ou leur répétition ; on peut voir alors, à l'occasion de poussées subintrantes d'hyperthyroïdisme, survenir l'asystolie ; celle-ci cède facilement au début, puis devient de plus en plus tenace.

Les *extrasystoles*, en elles-mêmes, ne comportent aucun pronostic spécial. Parfois, cependant, elles peuvent témoigner d'une lésion organique associée ou faire craindre une décompensation prochaine.

L'*arythmie complète* est, en général, plus grave ; indice d'une atteinte profonde du myocarde, elle résiste souvent à tout traitement, alors que les autres symptômes ont régressé ; elle aboutit fréquemment, au bout de plus ou moins longtemps à l'asystolie. Il faut savoir, cependant, que l'arythmie perpétuelle ne comporte pas nécessairement un pronostic sombre, même dans les affections valvulaires chroniques, à plus forte raison dans les troubles d'origine toxique (Camail [35]). Sur 7 cas de fibrillation auriculaire, nous n'avons relevé qu'une seule fois des signes de décompensation ; nous

avons même pu suivre, dans le service, une malade qui présentait une arythmie complète depuis 8 ans sans en être particulièrement incommodée.

III. — **Pronostic des associations lésionnelles**

Le pronostic est tout à fait différent en cas de lésion cardio-vasculaire concomitante. L'association d'une affection mitrale entraîne rapidement des phénomènes de décompensation ; en effet, la première condition, pour traiter une endocardite valvulaire chronique, est de mettre le cœur au repos absolu ; or, dans le cas qui nous occupe, il fournit un travail bien plus élevé que normalement ; c'est dire que l'insuffisance cardiaque surviendra rapidement et, une fois constituée, trouvera les conditions les plus favorables à sa persistance. L'on conçoit qu'en cette occurence, la thérapeutique devra viser à lutter contre cette asystolie mixte, avant de combattre l'intoxication thyroïdienne.

Si le malade présente en plus de son goitre exophtalmique une aortite, ce sont les accidents brutaux d'insuffisance ventriculaire gauche que l'on devra craindre. Alors, l'on pourra observer des crises d'angine de poitrine véritable chez les Basedowiens ; nous avons vu déjà, ce qu'il fallait penser d'un pareil accident chez de tels sujets. Enfin, la mort subite nous paraît trouver son explication plus dans l'aortite que dans l'intoxication ; ainsi un des cas cité par Bickel [16] survint chez un malade atteint de rétrécissement et d'insuffisance aortique.

IV. — Pronostic suivant les modalités de l'affection en cause

Le pronostic diffère-t-il suivant que les accidents étudiés surviennent au cours d'une maladie de Basedow ou d'un goitre toxique ? D'après la majorité des auteurs et surtout en Amérique, ils seraient nettement plus graves dans le second groupe, la décompensation survenant dans 50 % des cas (Boothby) ; l'hypertension artérielle et la fibrillation auriculaire s'observeraient aussi plus souvent. D'ailleurs selon nos recherches personnelles, nous avons trouvé parmi nos adénomes toxiques, 50 % d'hypertendus et 6 % d'arythmiques, tandis que chez les Basedowiens, 33 % seulement présentaient une tension artérielle élevée et 14,7 % de la fibrillation auriculaire.

V. — Pronostic des troubles cardiaques chez un Basedowien traité

Le traitement est susceptible de modifier heureusement le pronostic de la maladie de Basedow ; pourtant, alors que, dès le début, en général, le cœur reprend rapidement son rythme normal, plus tard, au contraire, les accidents sont plus tenaces et nous étudierons en un chapitre ultérieur ce que l'on est en droit d'attendre d'une thérapeutique énergique et comme le pronostic peut s'en trouver heureusement modifié (voir p. 93).

CHAPITRE VIII

—

DIAGNOSTIC

Le diagnostic des troubles cardiaques d'origine thyroïdienne pourra se poser dans des conditions différentes. Parfois isolés, il faudra savoir les rattacher à leur cause endocrinienne ; plus souvent, le goitre exophtalmique sera évident et l'on devra reconnaître les complications, les associations lésionnelles, la valeur fonctionnelle du myocarde afin de pouvoir porter un pronostic et instituer un traitement.

I. — Diagnostic des symptômes cardiaques

Il faut savoir rattacher à une maladie de Basedow éventuelle les troubles cardiaques accusés par le malade. Déjà l'état nerveux du sujet, l'éclat de son regard, un léger tremblement pourront orienter le diagnostic. Le pouls sera rapide, surtout le matin et particulièrement instable. Mais, afin d'établir encore plus solidement ces données, de nombreux auteurs ont cherché des preuves

biologiques, les unes liées à l'état du sympathique, les autres à l'activité de la glande thyroïde :

Le *réflexe oculo-cardiaque*, comme nous l'avons déjà vu, est le plus souvent positif, parfois inversé ou nul. Les Basedowiens sont, en effet, fréquemment amphotoniques, c'est-à-dire aussi bien sous l'influence prédominante du sympathique que du vague.

L'épreuve de Goestch est souvent positive, mais ne témoignerait que de l'hyperexcitabilité sympathique des sujets. Pour Marcel Labbé, cependant, l'hyperglycémie provoquée par l'injection d'adrénaline serait pathognomonique du trouble endocrinien.

A l'heure actuelle, un des tests les plus intéressants est représenté par le *métabolisme basal*. Celui-ci évolue parallèlement à l'affection et permet d'en suivre l'évolution. Dans certaines lésions valvulaires chroniques, à la phase de décompensation, il serait élevé (+ 48 % : Meyer et de Bois), mais jamais dans les proportions trouvées chez les Basedowiens. Ce test permet, en principe, d'éliminer les simples états sympathicotoniques et les névroses végétatives pseudo-thyroïdiennes. Bien que Marcel Labbé cite quelques observations de goitres avec hyperthyroïdisme capable d'influencer l'activité cardiaque, sans modification des échanges, cette épreuve reste une des plus sûres quand il s'agit de rattacher à leur cause exacte certaines tachycardies. Du reste sur les 46 malades examinés dans le service, 3 seulement présentaient un métabolisme normal.

II. — Diagnostic des complications

Le diagnostic étiologique des complications nous semble plus intéressant : grâce, en particulier aux tracés électrocardiographiques, les extrasystoles, l'arythmie, la fibrillation auriculaire ne peuvent prêter à erreur. Tout le problème consiste à savoir si ces troubles sont bien d'origine thyroïdienne, ou au contraire s'il y a cardiopathie associée.

1° Ce diagnostic d'association lésionnelle est souvent malaisé : cliniquement les *lésions mitrales* sont particulièrement délicates à reconnaître, d'autant plus que la fréquence du rhumatisme articulaire aigu dans les antécédents de tels malades peut faire croire à une endocardite concomitante ; il importe, cependant, de le poser, afin de pouvoir fixer le pronostic, celui-ci étant, en effet, beaucoup plus grave en cas de cardiopathie surajoutée.

A) Il ne faudrait pas prendre pour un *rétrécissement* mitral vrai, le claquement particulier du premier bruit associé au dédoublement du deuxième que l'on peut trouver chez les Basedowiens ; mais le frémissement et le roulement sont courts, uniquement présystoliques, n'empiétant jamais sur la diastole (Bickel [17]) ; encore ce caractère est-il difficile à reconnaître du fait de la tachycardie. Souvent, seul l'examen à l'écran permettra de décider s'il y a sténose ou non ; en cas de lésion basedowienne pure, en effet, l'augmentation de volume sera globale, ne portant pas électivement sur l'oreillette gauche.

B) L'*insuffisance* mitrale est peut-être encore plus dif-

ficile à reconnaître en raison de la fréquence des souffles anorganiques ; ces derniers se caractérisent par leurs sièges souvent mésocardiaques ou endoapexiens, par leurs timbres plus doux et leurs propagations nulles ou insignifiantes. Mais parfois il s'agit d'insuffisance fonctionnelle et, seule, l'évolution et la disparition du souffle permettront d'affirmer qu'il n'y a pas lésion orificielle.

2° *Les lésions aortiques* sont plus faciles à reconnaître d'après le siège du souffle et leur image radioscopique.

L'origine et la nature des manifestations anginoïdes pourraient également prêter à confusion : il importe de distinguer d'abord les crises purement névropathiques de celles qui témoignent d'une altération organique. Ce diagnostic est souvent délicat et les palpitations douloureuses des Basedowiens prennent, chez ces sujets particulièrement impressionnables, un caractère excessif de véritable précordialgie. Les conditions dans lesquelles surviennent ces accès, les phénomènes nerveux qui les accompagnent, plaideraient plutôt en faveur de leur origine anorganique. Il sera cependant nécessaire, chez tous les malades qui,accusant de telles douleurs, de pratiquer un examen radioscopique et une réaction de Bordet-Wassermann, afin de pouvoir dépister une lésion responsable des accidents observés ainsi que la nature de cette affection.

3° S'il est facile grâce aux électrocardiogrammes de caractériser les *arythmies*, il ne l'est plus de les interpréter : sont-elles seulement toxiques ? Sont-elles liées à une lésion d'autre nature ? L'étude approfondie des an-

técédents des malades, la persistance des troubles cardiaques malgré la guérison apparente des autres symptômes, l'évolution plus rapide vers une asystolie confirmée, feraient plutôt penser à une origine organique. Mais bien souvent la question reste en suspens et l'on devra toujours garder,en présence de ces complications, une certaine réserve quant au pronostic.

III. — **Diagnostic de l'affection en cause**

Ces troubles cardiaques suffisent-ils à discerner un goitre exophtalmique d'un adénome toxique ? Le fait trouverait son importance pour le choix du traitement, comme nous le verrons au chapitre suivant. Leur valeur nosographique ne le permet pas : en effet, les différences que nous avons pu établir au cours de cette étude, portent surtout sur l'intensité des phénomènes observés et sur la fréquence des complications. Les antécédents des malades, l'absence de quelques signes de la série basedowienne tels que l'exophtalmie, la palpation attentive du cou, etc..., nous permettront plus sûrement de reconnaître la nature de l'affection en cause. Toutefois nous devons signaler de nombreux cas intermédiaires fort difficiles à individualiser et que rien ne permet de rattacher à un groupe plutôt qu'à un autre.

CHAPITRE IX

TRAITEMENT

I. — Traitement des troubles cardiaques en eux-mêmes

1° *Au début*, contre la *tachycardie*, en plus des calmants habituels, valériane, crataegus, adonis, (Oddo [153], Bickel et Fromel [20]), belladone, (Maranon [41]), on devra essayer les sels de quinine et la quinidine.

La *quinine* peut être donnée sous forme de sulfate, bromhydrate, phytinate ou mieux valérianate de quinine. Forsheimer propose de l'associer à l'ergotine, Watson à l'urée. De tels malades supportent, d'ailleurs, très bien, de fortes doses de ce médicament ; c'est sur ce fait que repose le test de Bram. Cette donnée clinique et la grande susceptibilité de ces sujets à l'adrénaline concordent avec les résultats des expériences de Clerc et Pezzi [44] sur l'antagonisme pharmacodynamique de la quinine et de l'adrénaline.

La *quinidine* a été préconisée dès cette période, mais

elle trouve surtout son indication à la phase d'arythmie et de fibrillation auriculaire.

Les malades se trouvent également bien au début de l'*ésérine* dont la double action sur le vague et le sympathique, démontrée par Danielopoulo et Carniol, régularise l'équilibre et modère l'excitabilité de la fibre cardiaque. De Meyer en conseille un milligramme en trois fois per os et simultanément un demi-milligramme intraveineux ; Oddo en prescrit un à deux milligrammes par voie gastrique ou en solution huileuse, par voie sous-cutanée ; il l'associe au strophantus, dont l'action est ainsi intensifiée.

Plus tard, les *crises de tachycardie paroxystiques* bénéficieront de la quinidine associée au traitement antithyroïdien. On pourra tenter, au cours même de l'accès, la compression des globes oculaires pour ralentir le rythme. Enfin, en cas de défaillance cardiaque, il faudra prescrire la digitaline ou mieux l'ouabaïne.

2° A la phase d'*arythmie*, on essayera l'ésérine et surtout la quinidine, mais il faut se souvenir que de petites doses de médicament peuvent augmenter la tachycardie (Bickel et Frommel, [20]). Il sera bon de faire précéder ces cures de tonicardiaques ; Wilson [220] aurait ainsi obtenu 50 % de succès. Trenel et Vuillaume [205] en rapportent également deux observations favorables. Nous-même, cependant, malgré des doses élevées et des cures répétées, n'avons pu obtenir ce résultat. Le rythme, en général, ralentissait, mais, dans aucun cas, il ne fut définitivement régularisé.

3° *Insuffisance myocardique* : l'asystolie relève avant

tout des médicaments usuels : digitale et ouabaïne.

De nombreux auteurs, cependant, rejettent la digitaline. Celle-ci, en effet, « peut aider, plus souvent nuire et « même empêcher toute guérison, exagérer les signes « cardiaques, provoquer des nausées, de l'inappétence, « entraînant une sous-alimentation qui accentue l'amaigrissement », (Bram, [30]). Elle augmente aussi l'excitabilité du myocarde et semble faciliter la fibrillation auriculaire (Oswald, [156]), Bickel et Frommel, [18]). Enfin, elle est fréquemment inefficace, à tel point qu'on a pu dire qu'une tachycardie qui lui résistait était d'origine thyroïdienne. Dans le seul cas d'asystolie basedowienne, observée dans le service, la digitale agit rapidement sur les œdèmes et sur la diurèse, restant sans influence sur la rapidité du pouls qui se maintint à 120.

L'ouabaïne, au contraire, a été préconisée par de nombreux auteurs (Oddo [153], Oswald [156], Bickel et Frommel [18]). Dans un cas de goitre toxique, avec fibrillation auriculaire, nous avons prescrit, en même temps qu'un traitement iodé, une cure de solubaïne à raison de vingt gouttes par jour précédant une série de quinicardine, le pouls restait arythmique, mais de 110 tomba à 100 par minute et les extrasystoles que présentait le malade disparurent momentanément.

Aussitôt que l'insuffisance cardiaque n'est plus à craindre, le traitement devra viser à supprimer la cause même de l'intoxication.

II. — Traitement de la cause thyroïdienne des accidents cardiaques

Le traitement le plus important de ces troubles cardiaques sera donc dirigé contre l'intoxication thyroïdienne éventuelle et visera, d'une façon générale, à atténuer ou à supprimer les fonctions mêmes de la glande devenue pathologique.

1° Il pourra être *médical* : *a*) on a préconisé l'*hématoéthyroïdine*, qui améliore, en général, nettement les troubles fonctionnels, mais reste sans effet sur les accidents cardiaques.

b) Le *borate de soude* proposé par Lian [133], Lœper et Olivier [137] agirait sur la rapidité du pouls.

c) L'*iode* représente, à l'heure actuelle, un médicament classique ; prescrit dès 1906 par Krauss, il fut abandonné lorsqu'on signala des cas de basedowisme iodique. Mais il a été de nouveau préconisé en Amérique par Read [172], Beebe [13], en France par M. Labbé [122], Lian [135]. O. Roth [177], au contraire, le déconseille et signale des cas d'arythmies qu'il impute à cette thérapeutique, mais qu'il ne nous a jamais été donné d'observer. On l'emploie sous forme de solution de Lugol simple (Iode : 1 gr. ; iodure de potassium : 2 gr. ; eau : 30 gr.) ou double ; les doses prescrites varient suivant les auteurs ; lorsque l'on peut surveiller attentivement son malade, il ne faut pas craindre les fortes doses : nous avons donné jusqu'à quarante gouttes de Lugol double par jour. M. Labbé [126] et Segall et Means [188] conseillent de prolonger longtemps le

traitement sans interruption, sinon l'on risquerait de de voir réapparaître les accidents aussi rapidement qu'ils avaient cédé.

Sur 11 malades ainsi traités et que nous avons pu suivre, nous avons obtenu 7 succès nets : la tachycardie baissait parallèlement au métabolisme basal : par exemple, dans une de nos observations, tandis que ce dernier passait de + 100 % à + 57 %, le pouls, qui battait à 144, ne présentait plus que 116 pulsations à la minute ; dans un cas, cependant où le rythme tomba de 100 à 76, le métabolisme se maintint à + 60 %. Mais si cette thérapeutique ralentit le cœur, elle ne le régularise jamais en cas de fibrillation auriculaire et d'arythmie.

S'il y a aortite ou hypertension associée, nous nous sommes bien trouvé de remplacer le Lugol par des injections de lipiodol.

2° On a également proposé les *agents physiques* :

L'*électrothérapie* sera pratiquée selon la méthode de Ménard. On l'associera ou non à la *radiothérapie* (Beclère, Laquerrière, Delherm, [56], Read, [172]). Schwenson [186] cite le cas d'une fibrillation auriculaire ramenée au rythme normal par la radiothérapie. Lian [134], rapporte également deux observations de basedowiens chez qui ce traitement fit disparaître l'arythmie complète ; il s'agissait même là de récidives purement cardiaques, 6 ans après la guérison du goitre par traitement médical et radiothérapie. A l'encontre de ces observations, nous-même avons pu examiner une jeune femme, traitée autrefois par la roentgenthérapie ; malgré la disparition presque totale de sa tumeur thyroï-

dienne, son pouls continuait à battre 120. Bordier [29], enfin, a préconisé récemment la *diathermie* et aurait obtenu ainsi l'amélioration des troubles cardiaques.

3° Enfin le *traitement chirurgical* a de nombreux partisans bien que tous reconnaissent la nécessité absolue d'un traitement préopératoire : opothérapie, iode, toni-cardiaques.

a) La *ligature des artères thyroïdiennes* proposée par Rogers [174], Crile, de Quervain [166], ne fait disparaître que momentanément la fibrillation auriculaire (Dunhill [64], Lian [135]) ; mais elle peut n'être qu'un premier temps opératoire (Welti, [213]). Goodall [88], au contraire, aurait observé l'exagération des phénomènes cardiaques après la ligature.

b) La *thyroïdectomie* reste le traitement de choix ; l'amélioration est, en général, rapide en une semaine d'après Hamilton [99]. Brodersen et Harhtz [34] ont obtenu à l'hôpital de Drammen 87,4 % de guérisons, 11,5 % d'améliorations, 1,1 % d'échecs ; dans 3 de ces cas, l'hypertrophie cardiaque avait considérablement diminué après l'intervention. Il nous faut cependant signaler quelques accidents post-opératoires de choc thyroïdien et de crises de tachycardie transitoire, comme nous avons pu le constater chez un de nos malades. La mortalité opératoire est minime (1 cas sur 23 : Hamilton, [98], 3 sur 47 : Krumbaar, [120], 2,7 % : Fraser et Dunhill, [78]).

Aussi pour Dunhill [64], la fibrillation auriculaire loin d'être une contre-indication, justifiera souvent l'acte opératoire. Sur 18 sujets opérés par cet auteur en arythmie

complète, 11 fois la régularisation fut obtenue, soit dans 60 % des cas; 3 fois un traitement médical à la quinidine fut nécessaire; 3 fois l'arythmie persista ou réapparut rapidement ; enfin il eut un décès. Dunhill rapporte également 2 cas où l'intervention partielle supprima la fibrillation tandis qu'apparaissaient des extrasystoles ; il en conclut à la nécessité d'une opération large (1). Diaz et Ramirez [60] citent également une de leurs observations avec tracés à l'appui, où l'on peut voir réapparaître le complexe auriculaire après thyroïdectomie.

Le traitement post-opératoire sera aussi fort important ; souvent une cure médicale complémentaire sera nécessaire : opothérapie ou iode pour lutter contre le déséquilibre endocrinien ; quinidine pour régulariser le rythme; même en cas d'échec, en effet, le cœur se ralentit et devient plus sensible au traitement médical.

C'est ce qui nous a été donné d'observer chez un de nos malades porteur d'un goitre toxique et qui présentait une tachyarythmie à 120 depuis plus de 3 ans et demi. Le Pr Sebileau lui fit subir une thyroïdectomie totale en deux temps ; il est à noter que dans les jours suivant chaque lobectomie, le pouls montait à 140. Actuellement malgré la persistance de sa fibrillation, sa tachycardie ne dépasse pas 100, son état général est meilleur, son métabolisme basal est tombé de + 59 à + 24 %.

(1) Depuis (*The British Med. Journ.*, 1927, II, p. 771). Dunhill a continué cette statistique : sur 63 arythmiques opérés, il eut 4 décès, 6 insuccès dont 4 imputables à une intervention trop limitée et 53 régularisations soit 87 % de guérisons. La thyroïdectomie totale est donc, pour cet auteur, la seule thérapeutique efficace de l'arythmie basedowienne, le traitement médical et les agents physiques restant sans effet sur cette complication.

III. — Indications particulières suivant la nature de l'affection en cause

1° *Maladie de Basedow* : la maladie de Basedow relèvera avant tout du traitement médical et des agents physiques. Ce n'est qu'après avoir essayé longuement et sans succès de ces thérapeutiques, que l'on sera en droit d'intervenir. Les résultats opératoires sont d'ailleurs encourageants : 13 guérisons sur 14 (Fraser, [77]) et seulement 0,8 % de mortalité, (Pemberton, [160]).

2° En cas d'*adémone toxique*, le traitement le plus important est l'intervention, cependant celle-ci doit toujours être précédée et suivie d'un traitement médical ; nous retrouvons là les médicaments prescrits au paragraphe précédent. Fraser [77] cependant déconseille l'iode en pareil cas ; nous avons obtenu pourtant dans ce groupe de malades 3 succès nets.

Les agents physiques, surtout la radiothérapie sont à déconseiller ; ils peuvent, en effet, créer des adhérences gênantes en cas d'intervention future.

La thyroïdectomie reste le traitement de choix. Là encore les résultats sont bons : 12 guérisons sur 13, (Fraser, [77]) et 1,08 % de mortalité opératoire (Pemberton, [160]).

En résumé, lorsqu'il nous faudra traiter les troubles cardiaques présentés par un basedowien, réservant digitale et ouabaïne pour les cas d'asystolie avérée, nous envisagerons, avant tout, la cause thyroïdienne et, parmi les médicaments proposés, l'iode sous forme de solution de Lugol, nous semble le plus indiqué puisque nous avons

obtenu 7 succès sur 11 cas traités ainsi ; mais il faudra longtemps prolonger cette thérapeutique de crainte de voir réapparaître rapidement les accidents. On associera, au besoin, à l'iode la génésérine qui agira sur les phénomènes sympathiques. L'intervention chirurgicale, en l'occurence la thyroïdectomie, seule opération rationnelle, devrait s'adresser à l'adénome toxique plutôt qu'à la maladie de Basedow ; cependant dans ce dernier cas, de nombreux succès ont été enregistrés, après échec des autres thérapeutiques. De toutes façons on devra faire précéder et suivre toute intervention d'un traitement médical, d'une cure de Lugol par exemple, sinon l'on se verrait exposé à de graves accidents de choc thyroïdien. Enfin, l'opération doit être précoce ; trop tardive, en effet, ainsi que nous avons pu le constater chez un de nos malades, elle améliore grandement l'état général, mais reste sans effet sur les troubles cardiaques, notamment sur l'arythmie perpétuelle.

CONCLUSIONS

I. — *Du point de vue clinique* :

1° Le symptôme fondamental de la maladie de Basedow est la *tachycardie*, sinusale, normotope et régulière. L'instabilité du pouls est également caractéristique. La tension artérielle est normale ou légèrement élevée. Le cœur est un peu augmenté de volume ; nous n'avons trouvé que 21 % de dimensions habituelles à l'orthodiagramme ; dans 35 % des cas cette augmentation portait sur les cavités droites, dans 28 % elle prédominait à gauche.

A l'électrocardiogramme, contrairement aux opinions de différents auteurs, les complexes se sont montrés le plus souvent normaux : l'onde P n'était exagérée que sur 10 % de nos tracés et les accidents ventriculaires n'ont jamais présenté d'anomalies.

2° Les *arythmies* sont fréquentes au cours de cette affection : la plus communément observée est la *fibrillation auriculaire* (15 % d'après nos statistiques). Malgré sa ténacité, celle-ci ne doit pas nécessairement faire craindre une asystolie prochaine : sur 7 de nos malades

atteints d'arythmie perpétuelle, un seul présentait des signes de décompensation véritable.

Les *extrasystoles*, un peu plus rares, ne furent relevées que sur 13 % de nos tracés. Isolées, elles ne comportent aucun pronostic particulièrement sévère ; peut-être cependant, témoigneraient-elles d'une atteinte légère du myocarde et devraient-elles faire craindre des troubles arythmiques plus graves pour l'avenir.

Les *crises de tachycardie paroxystique* type maladie de Bouveret sont exceptionnelles, alors que l'on observerait fréquemment les crises paroxystiques basedowiennes vraies.

Quant aux troubles de la conductibilité, à la dissociation auriculo-ventriculaire, aux blocks des branches ou des arborisations, ces accidents nous semblent tellement rares, qu'ils ne doivent avoir avec le goitre exophtalmique que des relations de coïncidence et non de cause à effet.

3° Les *associations lésionnelles* avérées ne sont pas rares : sur nos 46 Basedowiens, nous avons relevé un cas d'insuffisance mitrale rhumatismale et 5 aortites, dont 3 nettement syphilitiques. La fréquence des souffles anorganiques peut induire en erreur ; parfois aussi, il sera particulièrement délicat de reconnaître un rétrécissement mitral vrai d'un pseudo-rétrécissement mitral basedowien. Il importe cependant d'en faire le diagnostic, car le pronostic est ici beaucoup plus grave : il faudra craindre tantôt l'asystolie typique et irréductible, tantôt les accidents aigus d'insuffisance ventriculaire gauche. Nous rapprocherons de ces derniers, les

crises d'angine de poitrine véritable, que l'on a pu signaler au cours de la maladie de Basedow ; celles-ci relevant avant tout d'un facteur organique et non thyroïdien, ainsi que nous avons pu le constater chez une de nos malades atteinte d'aortite syphilitique.

3° L'*évolution* est variable ; très schématiquement, après une phase plus ou moins longue de tachycardie, entrecoupée de paroxysmes, surviendraient la fibrillation auriculaire et l'asystolie. En réalité, le malade peut ne jamais présenter d'arythmie, ou, au contraire, en être atteint sans aucun signe important de défaillance cardiaque ; celle-ci survient beaucoup plus rapidement en cas de lésion organique associée.

II. — *L'étiologie* des troubles cardiaques se confond avec celle de la maladie de Basedow, c'est-à-dire que souvent on en ignore la cause. Dans les antécédents de nos 46 basedowiens, nous avons pu relever une fois une fièvre typhoïde grave, 4 fois la syphilis et 4 fois le rhumatisme articulaire aigu. Ces affections, et particulièrement la dernière, pourraient être à l'origine, en dehors de toute cardiopathie reconnue, de lésions inappréciables cliniquement, mais qui pourraient se traduire plus tard par des troubles du rythme. Ainsi, sur nos 4 anciens rhumatisants, un seul était atteint d'insuffisance mitrale avérée, mais deux autres présentaient de la fibrillation auriculaire.

Les troubles observés sont identiques, qu'il s'agisse de maladie de Basedow ou d'adénome toxique ; toutefois il y a lieu de remarquer que dans le deuxième

groupe les accidents semblent plus graves et les phénomènes arythmiques plus fréquents (14, 7% de fibrillation auriculaire dans le premier cas et 16, 6% dans le second).

III. — *L'anatomie pathologique* est encore mal connue ; elle fit pourtant l'objet de travaux de Fahr en Allemagne et de Goodpasture en Amérique ; pour ces auteurs, elle se caractériserait par des lésions de myocardite interstitielle non suppurée, qui passeraient par trois stades :

Une première période de dégénérescence des fibres musculaires et de nécrose. Une deuxième d'infiltration leucocytaire et de phagocytose. Enfin une phase ultime où les foyers nécrosés sont envahis par des cellules endothéliales et des néocapillaires.

IV. — La *pathogénie* de ces accidents a prêté à de nombreuses discussions : la théorie mécanique par compression est difficilement applicable aux goitres parfois petits de la maladie de Basedow. La théorie nerveuse repose sur l'étude des phénomènes reconnus d'origine sympathique, mais la cause même de l'excitation nerveuse relève de l'intoxication thyroïdienne. Celle-ci, augmentant le métabolisme basal et déréglant le système cardio-régulateur, provoque la tachycardie. La même intoxication peut également être tenue responsable des phénomènes arythmiques observés par irritabilité du cœur ; cependant, ils pourraient être im-

putés aussi à une altération ancienne du myocarde ou, tout au moins, à une cause ne dépendant pas directement de la maladie de Basedow, le rhumatisme en particulier. Ce fait expliquerait la tendance qu'ont certains malades à présenter ces troubles et leur persistance, malgré la guérison apparente des autres perturbations d'ordre thyréotoxique.

Expérimentalement, certains auteurs ont pu reproduire les différentes arythmies signalées en clinique, et même pu provoquer des lésions myocardiques. Nous-même avec des extraits particulièrement purs, et des doses élevées, n'avons pu obtenir qu'une accélération marquée des contractions cardiaques qui restaient régulières ; à l'examen anatomique, les cœurs prélevés se sont toujours montrés normaux.

V. — Le *pronostic* demeure le plus souvent bon et peu de ces malades meurent par le cœur. L'asystolie, elle-même est rare (un cas sur 46 d'après nos recherches personnelles). De toutes façons, malgré la fréquence relative de l'arythmie perpétuelle, la fibrillation auriculaire est en général fort bien supportée. Aux Etats-Unis, ces accidents semblent plus graves ; ces différences tiennent peut-être à la plus grande rareté des goitres toxiques dans nos pays. En cas de lésion organique associée, au contraire, le pronostic devient sévère, car la décompensation est précoce, souvent irréductible.

VI. — Le *diagnostic* peut se poser dans des conditions différentes : parfois il s'agira de reconnaître les symptômes cardiaques de l'affection et l'on devra les rattacher à leur cause thyroïdienne ; parmi les tests proposés comme contrôle, les deux les plus intéressants sont l'épreuve de Goetsch et le métabolisme basal.

Plus souvent la maladie de Basedow sera facilement identifiée, et l'on devra reconnaître les complications, les associations lésionnelles afin de pouvoir porter le pronostic et instituer le traitement. Tous les procédés d'investigation, notamment la radioscopie et l'électrocardiogramme, devront être mis en œuvre ; souvent seuls l'évolution et les résultats d'une thérapeutique appropriée permettront d'affirmer qu'il s'agissait de troubles purement thyroïdiens.

Enfin si la fréquence des accidents est plus grande au cours du goitre toxique, elle ne peut sûrement suffire à le différencier toujours de la maladie de Basedow. L'absence de quelques signes basedowiens, la palpation attentive du cou permettront plus sûrement de reconnaître l'adénome. D'ailleurs il existe des cas intermédiaires particulièrement difficiles à individualiser.

VII. — Le *traitement* répond à deux indications : *a)* lutter contre les accidents en eux-mêmes par les procédés habituels en préférant l'ouabaïne à la digitaline. La quinidine est fréquemment indiquée, aussi bien au cours des crises paroxystiques que dans l'arythmie ;

b) lutter contre la cause thyroïdienne : alors que la maladie de Basedow relève, tout au moins au début,

surtout du traitement médical et des agents physiques, l'adénome toxique bénéficiera de l'intervention chirurgicale.

1° Au *point de vue médical*, la solution de *Lugol* nous a donné de bons résultats : mais il faut distinguer entre ce qui revient à l'état général qui bénéficiera tou jours du traitement et les troubles cardiaques. Toutefois le pouls, chez 7 de nos malades sur 11, s'est nettement ralenti ; la fibrillation auriculaire, par contre, résiste le plus souvent à toute thérapeutique.

2° La même distinction s'applique aux *agents physiques* ; la radiothérapie et l'électrothérapie étant au premier plan.

3° Le *traitement chirurgical* consiste dans la thyroïdectomie, pratiquée avec les précautions nécessaires. Là encore, quelle que soit la variété de goitre considérée basedowienne ou toxique, l'amélioration porte avant tout sur les accidents thyroïdiens proprement dits ; car, si dans certains cas, la fibrillation auriculaire a été favorablement influencée, dans bien d'autres et dans une observation personnelle, les malades, quoique nettement améliorés du point de vue général, ont vu persister leur arythmie.

En résumé, deux faits se dégagent de cette étude thérapeutique :

La tachycardie du début cède aux traitements antithyroïdiens et régresse avec les autres signes de la série basedowienne. Phénomène purement toxique, elle semble ne s'accompagner d'aucune lésion organique, d'autant plus qu'elle n'entraîne pas d'anomalies électro-

cardiographiques. D'où ce corollaire que la dysthyroïdie seule ne suffit pas à provoquer des altérations myocardiques, tout au moins au début.

Parmi les arythmies, au contraire, la fibrillation auriculaire, par sa persistance et sa ténacité, semblent liée à des perturbations anatomiques, soit indépendantes du goitre exophtalmique, en cas de rhumatisme articulaire aigu par exemple, soit, à une période avancée, attribuables à la distension de la fibre musculaire cardiaque causée par le travail considérable qu'elle doit fournir au cours de cette longue affection.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abbo. — Action de quelques extraits d'organes à sécrétion interne (surrénales, thyroïde, hypophyse, testicule, ovaire, thymus) sur le cœur isolé de cobaye (*Congrès italien de médecine interne*, 1914, analysé dans *Archives des maladies du cœur*, 1915, VIII, p. 134).

2. Achard. — Le syndrome de Basedow, sa conception, sa définition (*Revue de médecine*, 1924, XI, p. 193).

3. Aub et Stern. — Extrait thyroïdien et troubles cardiaques (*Archives of internal. medecine*, 1918, XXI, p. 130).

4. Aschot Ter. Poghossian. — Sur les troubles cardiaques dans la maladie de Basedow (*Thèse de Bâle*, 1910).

5. Bacaloglu et Rascano. — Block incomplet avec tachycardie sinusale et symptômes basedowiens dans un cas de tuberculose péritonéale (*Spitalul*, Bucarest, 1920, XL, nos 1 et 2).

6. Bamberger. — Tachycardie paroxystique dans la maladie de Basedow (*Deutsche medizinische wöchenschrift*, 1910, XXXV, p. 1403).

7. Ban. — Le cœur des soldats dans ses rapports avec l'hyperthyroïdisme (*British medical journal*, 15 avril 1916).

8. Banandi. — Tachycardie paroxystique dans la maladie de Basedow (*Pensiore medica*, 1921, XI, p. 758).

9. Bauer. — Troubles fonctionnels du cœur dans le goitre endémique (*Deutsche medizinische wöchenschrift*, 17 octobre 1912).

10. Bauer et Helm. — La radioscopie du cœur goitreux (*Deutsche Archiv. für klinisch. medizin.* CIX, nos 1 et 2).

11. Baumgartner, Webb et Schoomaker. — Fibrillation auriculaire d'origine goitreuse (*Archive of internal medecine*, 1924, XXXIII, p. 500).

12. Beaujard. — Radiothérapie de la maladie de Basedow (*Revue de médecine*, 1924, XI, p. 268).

13. Beebe. — Traitement médical de l'hyperthyroïdisme (*Medical Record*, 1922, CI, p. 135).

14. Benjamin. — Sur la fibrillation auriculaire thyréotoxique (*Zentralblatt für herz und gefässkrankheiten*, 1924, XVI, p. 49).

15. L. Bernard et Cawadias. — Cœur des goitreux (*Presse médicale*, 1907, XV, p. 737).

16. Bickèl. — La mort subite par arrêt primitif du cœur dans la maladie de Basedow (*Annales de médecine*, 1923, XIII, p. 593).

17. Bickel — Le pseudo-rétrécissement mitral fonctionnel des Basedowiens (*Presse médicale*, 1925, XXXIII, p. 1154).

18. Bickel et Frommel. — De la fréquence et des modalités des arythmies dans la maladie de Basedow et le goitre basedowifié (*Archives des maladies du cœur*, 1925, XVIII, p. 378).

19. Bickel et Frommel. — Recherches expérimentales sur la pathogénie des arythmies (*Archives des maladies du cœur*, 1925, XVIII, p. 451).

20. Bickel et Frommel. — Les troubles cardiaques chez les basedowiens (*Schweizerische medizinische wöchenschrift*, 1926, LVI, p. 251).

21. Bigler. — Troubles cardiaques et goitre endémique (*Beitrage zur klinischen chirurgie*, Tubingen, 1914, LXXXIX, no 1).

22. Bircher. — Du cœur goitreux (*Medizin. klin.*, 6 mars, 1910).

23. Bith. — Traitement du goitre exophtalmique (*La pratique médicale française*, 1927, VIII, p. 171).

24. Blalock et Harrisson. — Effets de la thyroïdectomie et de l'opothérapie thyroïdienne sur le cœur (*Surgery, gynecology and obstetrics with international abstracts of surgery*, Chicago, 1927, XLIV, p. 617).

25. Boas. — Troubles cardiaques du goitre exophtalmique (*The journal of the American medical Association*, 1923, LXXX, p. 1683).

26. Boas. — Le cœur dans les affections thyroïdiennes (*Medical journal and record*, 1926, CXXIV, p. 695).

27. De Boix. — Goitre exophtalmique (*Traité de médecine* de Bouchard et Brissaud, 1905, t. X).

28. Bordier. — Influence de la d'Arsonvalisation diathermique sur les glandes endocrines, applications au traitement de la maladie de Basedow (*Académie des Sciences*, 1923, CLXXVI, p. 790).

29. Bordier. — Efficacité de la d'Arsonvalisation diathermique dans le syndrome de Basedow (*Paris médical*, 1927, XVII, p. 622).

30. Bram. — Le système circulatoire dans la maladie de Basedow (*Internal clinics*, 1919, I, p. 280).

31. Bram. — Goitre exophtalmique et digitale (*New-York, médical journal*, 12 et 19 février 1921, p. 266 et 330).

32. Bram. — Goitre exophtalmique et digitale (*Medical journal and record*, 1922, CI, p. 279).

33. Braun. — Comment reconnaît-on un trouble cardiaque d'origine thyréotoxique d'une lésion primitive du myocarde (*Société méd. de Vienne*, 14 mars, 1927 ; *Wiener klin. wöchen*, 24 mars, 1927).

34. Brodersen et Harhtz. — Maladie de Basedow et son traitement chirurgical à l'hôpital de Drammen (*Acta chirurgia Scandinava*, 1926, LXI, p. 107).

35. Camail. — Etude du pronostic de l'arythmie complète *Thèse de Paris*, 1927).

36. Canizo. — Syndromes cardio-thyroïdiens (*Siglo medico*-Madrid, 1919, p. 81).

37. Cantelli. — Sur le diagnostic différentiel entre les phénomènes aortiques basedowiens ou névrosiques et les phénomènes aortiques chez les basedowiens ou les nerveux (*Riforma medica*, 1919, XXXV, p. 378).

38. Chauffard et Girod. — Pathogénie thyro-surrénale du Basedowisme (*Revue française d'endocrinologie*, 1925, III, n° 3).

39. Chiari — Tous les signes cardio-vasculaires de basedowiens sont-ils symptômes de la maladie de Basedow (*Zeitschrift für angewandte anatomie und konstitution lehre*, 1913-1914, I, p. 280).

40. Chiari. — Phénomènes cardiaques de la maladie de Basedow (*Geseils. für innere medizine und kinderheilh.*, Wien, 26 février 1912).

41. Chvostek. — Pathogénie de la maladie de Basedow (*Wiener klinische wochenschrift* 1914, XXVII, p. 141).

42. Chvostek. — Le cœur des goitreux (*Wiener klinische wochenschrift* n° 21, 1917).

43. Clerc. — Les arythmies en clinique (Masson, éditeurs, Paris, 1925).

44. Clerc et Pezzi. — Adrénaline et quinine : leur antagonisme (*Académie des Sciences*, 1919, CLXIX, p. 1117).

45. Clerc et Pezzi. — Adrénaline et quinine ; leur antagonisme (*Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1920, p. 1174).

46. Cleret. — Etude sur la pathogénie du goitre exophtalmique (*Thèse de Paris*, 1911).

47. Coffen. — Pronostic bénin de la fibrillation auriculaire (*The journal of the American medical Association*, 1923, LXXXI, p. 440).

48. Coller. — Goitre exophtalmique (*The journal of the American medical Association*, 1924, LXXXII, p. 1745).

49. Crotti. — Cœur goitreux (*Ohio state medical journal*, février 1912).

50. Dameshek, Brookline et Mass. — Le cœur dans l'hyperthyroïdisme (*Boston medical and surgical journal*, 1924, CXC, p. 487).

51. Danielopolu. — Accès de tachycardie paroxystique avec exophtalmie unilatérale chez une ancienne basedowienne (*Réunion biologique de Bucarest*, 2 décembre 1915).

52. Dautrebande. — Classification physio-pathologique des goitres (*Presse médicale*, 1927, XXXV, p. 97).

53. Dautrebande et Lemort. — Les adénomes thyréotoxiques impalpables (*Presse médicale*, 1927, XXXV, p. 1054).

54. Davies, Meakings et Sands. — Les gaz du sang et la circulation dans l'hyperthyroïdisme (*Heart*, Londres, 1924, XI, p. 299).

55. Debove. — Note sur les accès d'asystolie survenant dans le cours du goitre exophtalmique (*Bulletins et mémoires de la société médicale des hôpitaux*, 1880, XVII, p. 101).

56. Delherm et Morel-Kahn. — Traitement du goitre exophtalmique par l'électricité (*La Pratique médicale française*, 1927, VIII, p. 185).

57. Delherm et Morel-Kahn. — Radiothérapie du goitre exophtalmique (*La Pratique médicale française*, 1927, VIII, p. 176).

58. Demargne. — Tension artérielle dans la maladie de Basedow (*Thèse de Paris*, 1905).

59. Dernini. — Le cœur dans la maladie de Basedow (*Riforma medica*, 1906, XXII, p. 1179).

60. Diaz et Ramirez. — Chirurgie du goitre exophtalmique ; disparition de l'arythmie complète ; preuves électrocardiographiques (*Buletin del institute de medecine expérimental, Buenos-Ayres*, 1925, I, p. 122).

61 Dill. — Sur la tachycardie paroxystique et ses rapports avec la maladie de Graves (*Lancet*, 1893, I, p. 142).

62. Donzelot. — Les tachycardies paroxystiques; étude pathogénique (*Annales de médecine*, 1914, II, p. 155).

63. Drago. — Cœur goitreux et cœur thyréotoxique (*Annali di clinica medica e di medicina sperimentale*, 1926, XVI, n° 1.

64. Dunhill. — Traitement chirurgical de la fibrillation auriculaire au cours du goitre exophtalmique (*The British medical journal*, 1924, II, p. 611).

65 Dunhill. — Traitement chirurgical du goitre exophtalmique (*The British medical journal*, 1926, I, p. 557).

66. Dunhill, Fraser et Stolt. — Fibrillation dans les états thyréotoxiques (*Quaterly journal of medecine*, juillet, 1924, n° 68).

67. Edgeworth. — Tachycardie et goître parenchymateux (*Bristol medico-chirurgical journal*, Londres, 1914, XXXII, n° 124).

68. Enthoven. — Thyroïde et affections cardiaques (*Nederlandeschtijdschrift voor geneeskunde*, 1917, LXI, p. 1461).

69. Escalier. — Les tests biologiques dans le diagnostic des états thyroïdiens (*La Pratique médicale française*, 1927, VIII, p. 163).

70. Fahr. — Histologie des cœurs goitreux (*Zentralblatt für Allgem. pathologie und pathol. anatomie*, 1916, XXVII, p. 1).

71. Fahr et Kuhle. — Le cœur goitreux et les altérations cardiaques dans les états thyréo-lymphatiques (*Wirchow archives für pathologische anatomie*, 1921, CCXXXIII, p. 286).

72. Falconcini. — Cœur, pouls, tension artérielle dans la maladie de Flaiani Basedow (*Riforma medica*, 1922, XXXVIII, p. 465).

73. Fawlett, Rogers, Rahe et Beebe. — Effets de l'extrait thyroïdien sur la pression sanguine (*American journal of Physiology*, janvier 1915).

74. Folley. — Le médiastin et son contenu au début de la maladie de Basedow (*Thèse de Paris*, 1916).

75. Folley. — La crosse de l'aorte dans le goitre exophtalmique (*Académie des Sciences*, 1918, CLXVI, p. 311).

76. Foster. — Le cœur goitreux (*American journal of medical sciences*, 1925, CLXIX, p, 662).

77. Fraser. — Traitement du goitre exophtalmique (*The Bristish medical journal*, 1926, I, p. 555)

78. Fraser et Dunhill. — Goitre exophtalmique (*Glasgow medical journal*, 1926, XXIII, p. 321).

79. Fridericia. — Arythmies et maladie de Basedow (*Ugeschrift for laeger*, Copenhague 1916, LXXVIII, p. 1899).

80. Froment. — Cardiopathies valvulaires compliquées de maladie de Basedow (*Thèse de Lyon*, 1906).

81. Gallavardin. — Quelques remarques sur les névroses tachycardiques et la maladie de Basedow fruste (*Archives des maladies du cœur*, 1916, IX, p. 45).

82. Gerhardt. — Contribution à l'étude des troubles cardiaques dans la maladie de Basedow (*Neurologische centralblatt* (1910, XXIX, p. 170).

83. Gilmann et Kay. — Thyroïdectomie dans les thyréotoxicoses (*The american journal of medical sciences*, 1926, CLXXI, p. 239).

84. Gittermann — Goitre et troubles cardiaques (*Berliner klinik wochenschrift*, 1907, II, p. 1487).

85. Glannan. — Cœur goitreux ou goitre exophtalmique (*Old dominion journal of medecine and surgery*. juin 1911).

86. Gley et Cleret. — Recherches sur la pathogénie du goitre exophtalmique ; action cardio-vasculaire du sérum sanguin des malades atteints de goitre exophtalmique (*Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1911, XIII, p. 928).

87. Gley et Cleret. — Action cardio-vasculaire des extraits de glande thyroïde (goitre exophtalmique et goitre ordinaire) (*Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1911, XIII, p 955).

88. Goodall. — Le cœur dans la maladie de Basedow (*The practitionner*, 1920, CV, p 37).

89. Goodall. — Cœur goitreux (*New-York medical journal and record*, 1924, CXIX, p. 14).

90 Goodall et Rogers. — Contribution à l'étude de la pression artérielle dans la maladie de Graves (*The British medical journal*, 1920, II, p. 588).

91. Goodall et Rogers. — Myocardite toxique d'origine thyroïdienne (*Lancet*, 1927, CCXII, p. 486).

92. Goodall et Rogers. — Manifestations électrocardiographiques et histologiques des myocardites par intoxication thyroïdienne (*The British medical journal*, 1927, I, p. 114).

93 Goodpasture. — Influence des sécrétions thyroïdiennes sur la production de nécrose myocardique (*The journal of experimental medecine*, 1921, XXXIV, p. 407).

94. Goodpasture. — Necrose du myocarde dans l'hyperthyroïdisme (*The journal of the American medical Association*, 1921, LXXVI, p. 1545).

95. Grenet. — Tachycardie paroxystique et maladie de Basedow (*Presse médicale*, 1916, XXIV, p. 71).

96. Groover, Christie et Merritt. — Rayons X et hyperthyroïdisme (*The journal of the American medical Association*, 1924, LXXXIII, p. 1757).

97. Guillaumont. — Le R. O. C. dans le syndrome de Basedow (*Thèse de Paris*, 1914).

98. Hamilton. — Notes cliniques sur le cœur dans l'hyperthyroïdisme (*Boston medical and surgery journal*, 1922, LXXXVI, p. 216).

99 Hamilton. — Thyroïdisme compliqué d'insuffisance cardiaque (*The journal of the American medical Association*, 1923, LXXX, p. 1771).

100. Hamilton. — Insuffisance cardiaque et hyperthyroïdisme (*The journal of the American medical Association*, 1924, LXXXIII, p. 405).

101. Hamilton. — A propos du diagnostic du goitre toxique ; le métabolisme basal ; le cœur goitreux (*Radiology*, 1926, VI, p. 372).

102. Hamilton et Lahey. — Diagnostic de l'hyperthyroïdisme, des maladies du cœur et des états neurasthéniques (*The journal of the American medical Association*, 1922, LXXVIII, p. 1793).

103. Harrington — Constitution chimique de la thyroxine (*The British medical journal*, 1927, II, p. 861).

104. Harris. — La pression artérielle dans le goitre exophtalmique (*The British medical journal*, 1923, I, p. 630).

105. Harris. — Le pouls, la pression dans le goitre exophtalmique (*Tennesse state medical association journal*, mars 1923, p. 473).

106. Harvier. — Les syndromes d'hyperfonctionnement thyroïdien (*Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée*, Sergent, Ribadeau-Dumas, Babonneix-Maloine, 1921, p. 62).

107. Hashimoto. — Le cœur dans l'hyperthyroïdisme expérimental ; recherches histologiques (*Endocrinology*, 1921, V., p. 579).

108. Hashimoto. — Le cœur dans l'hyperthyroïdisme expérimental (*The journal of the American médical Association*, 1921, LXXVI, p. 1369).

109. Hoesslin. — Sur des cas d'arythmie perpétuelle avec fibrillation après thyroïdectomie (*Münchener medizinische wochenschrift*, 1927, LXXII, p. 86).

110. Huber. — Contribution à l'étude de l'arythmie de la maladie de Basedow (*Zeitschrift für klinisch. mediz.*, 1919, LXXXVII, p. 465).

111. Iszlondski. — Du cœur goitreux (*Poliklin. inst. für. innere mediz.*, Berlin, in : *Zentralblatt für innere mediz und grezgebiete*, 1913, VIII, p. 337).

112. Jackson. — Traitement préopératoire des malades atteints de goitre exophtalmique ; note spéciale sur la solution iodée de Lugol (*American journal of surgery*, 1923, XXXVII, p. 315).

113. Kendall. — L'isolement d'un principe actif iode

cristallisable du corps thyroïde, sa nature chimique, son activité physiologique (*Transactions of the association of american physicians*, 1915, XX, p 420).

114. Kendall. — Le principe actif de la glande thyroïde (*The journal of the American medical Association*, 1918, LXXI, p. 871).

115. Kendall. — L'hormone thyroïdienne et ses rapports avec le métabolisme basal (*Transactions of the association of american physicians*, 1918, XXIII, p. 324).

116. Kendall et Sterberg. — Composition chimique de la thyroxine (*Journal of biological chimistry* 1919, XXXIX, p. 125).

117. Kerr et Hensel. — Observations de troubles cardio-vasculaires dans les affections de la glande thyroïde (*Archives of internal medecine*, 1925, XXXI, p, 398).

118. Krauss. — Du cœur goitreux. Différence entre le goitre et la maladie de Basedow (*Wiener klin. wochens*, 1899, XII, p. 416).

119. Krauss. — Le cœur chez les goitreux (*Société de médecine interne de Berlin*, analyse in : *Presse médicale*, 1906, p. 691).

120. Krumbaar. — Electrocardiogrammes dans le goitre toxique (*Transactions of the association of american physicians*, 1917, XXII, p. 368).

121. Krumbaar. — Observations électrocardiographiques de goitres toxiques (*American journal of medical sciences*, 1918, CLV, p. 175).

122. M. Labbé. — Iode dans le goitre exophtalmique (*Journal de médecine de Paris*, 1926, XLVI, p. 931).

123. M. Labbè. — Syndromes thyroïdiens (*Presse médicale*, 1926, XXXIV, p. 1024).

124. M. Labbé. — Les formes diverses du goitre (*La Pratique médicale francaise*, 1927, VIII, p. 155).

125. M Labbé. — Indications et méthodes de traitement des goitres (*La Pratique médicale francaise*, 1927, VIII, p 204).

126. M. Labbé. — L'iode dans le traitement de la maladie de Basedow (*Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux*, 1928, XLIV, p. 1255).

127. Lauter et Determann. — Extrait thyroïdien et troubles cardiaques (*Deutsches archiv. für klinische medizine*, Leipzig, 1926, CLIII, p. 162).

128. Ledoux. — Le basedowisme iodique (*Revue de médecine*, 1924, XI, p. 225).

129. Lahey. — Goitres et troubles cardiaques (*Kansas city clin. soc. month. bull.*, 1927, III, p. 1).

130. Lescaux. — Les perturbations cardiaques dans le goitre exophtalmique (*Thèse de Paris*, 1884).

131. Levine et Sturgis. — Hyperthyroïdisme simulant une maladie de cœur (*Boston médical and surgical journal* 1924, CXC, p, 233).

132. Lewis. — Electrocardiographie clinique (*Shaw and sons éditors*, London).

133. Lian. — Les accidents cardiaques d'origine thyroïdienne (*Journal médical français*, 1920, IX, p. 284).

134. Lian. — Le signe de l'hyperesthesie de la région thyroidienne et le basedowisme fruste dans les troubles cardiaques des soldats (*Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux*, 1918, XXXIV, p. 1041).

135. Lian, Lyon-Caen et Pollet. — Arythmie complète, insuffisance cardiaque et corps thyroïde ; déductions de thérapeutique médicale et chirurgicale (*Presse médicale*, 1927, XXXV, p. 33).

136 Liljestrande et Stenstrom. — Dédit cardiaque et pression sanguine dans le goitre exophtalmique (*Acta médica scandinava*, 1925, LXIII, p. 99).

137. Loeper et Ollivier. — Borate de soude dans le goitre exophtalmique (*Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux*, 1925, XL, p. 734).

138. Lucien et Parisot. — La persistance du thymus dans la maladie de Basedow ; son rôle dans la pathogénie de cette

affection (*Revue médicale de l'Est*, 1909, XLI, p. 273 et 313).

139. Maranon. — Le R. O. C. dans l'hyperthyroïdisme (*Boletin de la soc. espanola de biologia*, Barcelone, 1916, VI, p. 99).

140. Maranon. — Traitement du syndrome de Basedow (*Revue de médecine*, 1921, XI, p. 248).

141. Maranon et Carasco. — Sur la valeur clinique de la détermination du métabolisme basal (*Annales de médecine* 1923, XIII, p. 124).

142. P. Marie. — Contribution à l'étude et au diagnostic des formes frustes de la maladie de Basedow (*Thèse de Paris* 1883).

143. Means. — Troubles circulatoires dans les affections des glandes endocrines (*Endocrinology*, 1925, IX, p. 192).

144. Meissier. — Du myxœdème (*Münchener medizinische wochenschrift*, 1920, LXVII, p. 1317).

145. Minot et Means. — Métabolisme et troubles cardiaques, dans le goitre exophtalmique et la leucémie (*Archives of internal médecine*, 1924, XXXIII, p. 576 .

146. Moulinier. — Alternance et bigéminisme cardiaque dans la maladie de Basedow (*Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, 1914, XXXV, p. 362 .

147. Mouriquant et Bouchut. — Rhumatisme articulaire aigu et maladie de Basedow (*Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux*, 1908, XXV, p. 146).

148. Mouriquant et Bouchut. — Asystolie mortelle dans la maladie de Basedow (*Semaine médicale*, 1908, XXVIII, p. 325).

149. Mouriquant et Bouchut. — Rhumatisme et maladie de Basedow (*Tribune médicale*, novembre 1908, p. 705).

150. Müller et Schlayer. — De l'état du cœur dans le goitre (*Beitrage z. klin. chirurgie*, mars 1909).

151. Noggerath. — Sur les cardiopathies goitreuses (*Société de médecine interne de Berlin*, 5 novembre 1906, analysé in *Presse médicale*, décembre 1906, p. 781).

152. Oddo. — Le cœur basedowien (*Sud médical*, 15 juin 1921).

153. Oddo. — Quelques indications dans le traitement des troubles cardiaques d'origine thyroïdienne (*L'Hôpital*, 1923, XI, p. 632).

154. Oddo. — Le cœur basedowien (*Revue française d'endocrinologie*, 1923, I, p. 441).

155. Oddo. — Le cœur basedowien (*XVII^e Congrès français de médecine*, Bordeaux, 27 et 29 septembre 1923).

156. Oswald. — Rôle des glandes endocrines sur la circulation (*Korresp. blatt für Schweiser Aerzte*, N° 9, 1919).

157 Oswald. — Le cœur basedowien (*Schweizerische medizinische wöchenschrift*, 1925, LV, p. 50).

158. Parisot. — Les thyroïdites aiguës et leurs complications cardio-vasculaires (*Presse médicale*, 7 mai 1910).

159. Parisot. — Conceptions nouvelles sur la pathogénie du goitre exophtalmique (*Journal médical français*, 1913, VII, p. 93).

160. Pemberton. — Traitement chirurgical des goitres (*The journal of the American medical Association*, 1925, LXXXV, p. 1882).

161. Philipps et Anderson. — Troubles cardiaques du goitre exophtalmique (*The journal of the American medical Association*, 1927, LXXXIX, p. 1380).

162. Plummer. — Physiologie de la glande thyroïde (*Medical journal and record*, 1918, CVII, p. 567).

163. Plummer. — Physiologie de la thyroïde et de son principe actif : la thyroxine (*The journal of the American medical association*, 1921, LXXVII, p. 243),

164. Plummer et Boothby. — Le travail dans le goitre exophtalmique (*American journal of Physiologie*, 1923, LXIII, p. 406).

165 Prado. — A propos des signes cardio vasculaires du goitre exophtalmique (*Jornal dos clinicos*, Rio de Janeiro, 30 mai 1923).

166. De Quervain. — Quelques questions de la physiologie de la thyroïde à propos de la pathologie de cette glande (*Ergebnisse der physiologie*. München, 1925, XXIV, p 701).

167. Rabinowitch et Bazin. — Le cœur dans l'hyperthyroïdisme (*Archiv. of internal medicine*, 1927, XXXVIII, p. 566).

168. Ransonhoff, Benjamin et Schwartz. — Le cœur thyroïdien (*Western surgical assoc*, analysé in *Journal of the American medical Association*, 1928, XC, p 234).

169. Read. — Variations du pouls et de la tension suivant les variations du métabolisme basal (*Archives of internal medicine*, 1924, XXXIV, p. 553).

170. Read. — Le goitre exophtalmique (*The journal of the American medical Association*, 1924, LXXXIII, p. 1963).

171. Read. — Pronostic du goitre exophtalmique (*American journal of mecical sciences*, 1926, CLXXI, p. 227).

172. Read. — Traitement des troubles cardiaques d'origine thyroïdienne (*The journal of the American medical Association*, 1927, LXXXIX p. 493).

173. Reilingh. — Dissociation auriculo-ventriculaire dans la maladie de Basedow (*Nederland Tijdschrift voor geneeskünde*, 11 septembre 1915).

174. Rogers. — Traitement de la maladie de Graves par la ligature (*The British medical Journal*, 1926, I, p. 561).

175. Roth. — Arythmie perpétuelle et maladie de Basedow (*Schweizeriche medinizische wöchenschrift*, 1922, L, p. 123).

176. Roth — Les dangers du traitement iodé surtout depuis les tendances actuelles pour la prophylaxie du goitre (*Schweizeriche medinizische wöchenschrift*, 1923, LIII, p. 665).

177. Roth. — Hyperthyroïdisme iodique et arythmie perpétuelle (*Wiener arch. für innere medizin*, IX, 1924, analysé in : *Zentralblatt für herzkr*, 1926, n° 19, p. 412).

178. Sailer. — Pression artérielle dans la maladie de Basedow (*Transactions of the college of physicians of Philadelphia*, 1921, XLIII, p. 275)

179. Sainton. — Les formes cliniques du syndrome de Basedow (*Journal médical français*, 1913, VI, p. 102).

180. Sainton. — Le R. O. C. dans la maladie de Basedow (*Bulletin médical*, 1913, XXVII, p. 701).

181. Sainton et Mougeot. — Sur le pouls veineux et le tracé apexien chez les basedowiens (*Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux*, 1923, XLVII, p. 415).

182. — Sainton et Mamou. — Hyperthyroïdie provoquée par la thyroxine synthétique chez un malade atteint de syndrome pluriglandulaire, avec sclérodermie et cataracte (*Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux*, 1927, LIII, p. 1685).

183. Scholz. — Symptôme cardio-vasculaires des goitreux (*Berliner klin. wöchens*, 1er mars 1909).

184. Schulmann. — Le goitre exophtalmique syphilitique (*Thèse de Paris*, 1918).

185. Schwenson. — Fribrillation auriculaire dans le goitre exophtalmique (*Ugeskrift for Laeger*, Copenhague, 1922, LXXXIV, p. 1756).

186. Schwenson. — Restauration du rythme auriculaire normal chez un malade souffrant d'une maladie de Graves avec fibrillation auriculaire à la suite de radiothérapie (*Acta radiologica Scandinava*, Stockholm, 1923, II, p. 430).

187. Sebileau. — Chirurgie des basedowiens et des basedowifiés (*La pratique médicale françaiss*, 1927, VIII, p. 1890).

188. Segall et Means. — Les effets de l'iode dans le goitre exophtalmique (*Archives of internal médecine*, 1924, XXXIV, p 355).

189. Segall et Means. — Résultats immédiats de la thyroïdectomie subtotale dans le goitre toxique (*Archives of surgery*, 1924, VIII, p. 176).

190. Sergent. — A propos d'un cas de syndrome de Basedow consécutif à une crise de rhumatisme articulaire aigu (*Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux*, 1907, XXIV, p 1280).

191. Sergent. — Glande thyroïde et rhumatisme (*Monde médical*, 1925, XXXV, p. 537).

192. Smith et Colvin. — Signes cardio-vasculaires de l'hyperthyroïdisme (*Annales of clinical médecine*, 1927, V, p. 616).

193. Soupault. — Maladie de Basedow datant de 8 mois, traitée par la thyroïdectomie partielle, mort. Autopsie avec examen histologique des organes; discussion sur la valeur des lésions thyroïdiennes (*Revue neurologique*, 1897, V, p. 630).

194. Souques. — Goitre exophtalmique (*Nouveau traité de médecine*, Roger, Widal et Teissier, Masson, 1923, fasc. VIII, p. 191).

195. Stevenin et Janet. — Le métabolisme basal (*Annales de médecine*, 1923, XIII, p. 459).

196. Stone et Vanzant. — Troubles cardiaques (*The journal of the American medieal Association*, 1927, LXXXIX, p. 1467).

197. Sturgis. — Le cœur dans l'hyperthyroïdisme (*Rhode island medical journal*, 1925, VIII, p 141).

198. Sturgis et Tompkins. — Etude de la corrélation entre le métabolisme basal et la rapidité du pouls chez les malades atteints d'hyperthyroïdisme (*Archives of internal medecine*, 1920, XXVI, p 467).

199. Takane — De la myocardite aiguë provoquée par les préparations organiques et inorganiques de l'iode. De la myocardite dans la maladie de Basedow (*Wirchow archives für pathologische anatomie und physiologie, und für klinische medizine*, Berlin 1926, CCLIX, p. 1).

200. Takane. Myocardites expérimentales par administration de thyroïodine et autres sels iodés (*Wirckow archives für pathologische anatomie und physiologie und für klinische medizine*, Berlin, 1926, CCLIX, p. 737).

201. Taussig. — Quelques phénomènes de la pression artérielle dans le goitre exophtalmique (*Transactions of the association of American physicians*, mai 1916).

202. Thomas. — Rapports entre les goitres et les troubles du système circulatoire (*Praxis, Revue suisse de médecine*, Berne, 1927, XVI, n° 33).

203. Tracher et White. — L'électrocardiogramme dans le myxœdème (*American journal of medical sciences*, 1926, CLXXI, p. 61).

204. Traversier. — Goitre exophtalmique et angine de poitrine (*Dauphiné médical*, 1907, XXXI, p 265).

205. Trenel et Wuillaume. — Action efficace de la quinidine dans la tachycardie basedowienne irréductible (*VII*e *réunion d'études biologiques de neuro-psychiatrie*, 26 février 1925).

206. Troell. — A propos de la tension artérielle dans la maladie de Basedow (*Centralblatt für innere medizine*, 1926, XLVII, p. 3).

207. Urechia et Dersca. — Tachycardie et Basedow (*Bulletins et mémoires de la société de neurologie, psychiatrie et physiologie de Jassy*, 1920, n° 6, p. 137).

208. Urechia et Dersca. — Tachycardie et Basedow (*Spitatul*, Bucarest, 1920, XL, p. 157).

209. Vaquez et Dimitracof. — Epreuve de l'adrénaline ou épreuve de Goetsh dans les affections du corps thyroïde (*Archives des maladies du cœur*, 1923, XVI, p. 414).

210. Vincent — Rapports de la maladie de Basedow avec le rhumatisme articulaire aigu (*Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux*, 1907, XXIV, p. 1286).

211. Vincent. — Rhumatisme et goitre exophtalmique (*Bulletins et mémoires de la Société médicale des Hôpitaux*, 1908 XXV, p. 152).

212. Weil et Diamantberger. — Goitre exophtalmique et rhumatisme (*Bulletins de la Société de médecine pratique de Paris*, 1891, p. 582 et 596).

213. Welti. — Indications de la ligature des artères thyroïdiennes dans le traitement du goitre exophtalmique (*Presse médicale*, 1927, XXXV, p. 19).

214. White et Aub. — Electrocardiogrammes dans les affections thyroïdiennes (*Archives of internal medecine*, 1918, XXII, p. 766).

215. White et Johnson — L'hyperthyroïdisme est la cause du cœur irritable du soldat (*Lancet*, 8 janvier 1916).

216. Willius. — Le cœur dans les affections thyroïdiennes (*Annales clinic. médecine*, 1923, I, p. 269).

217. Willius, Boothby et Williams. — Le cœur dans le goitre exophtalmique et dans l'adénome avec hyperthyroïdisme (*The journal of the American médical Association*, 1923, LXXX, p. 1725).

218. Willius, Boothby et Wilson. — Le travail du cœur dans le goitre exophtalmique (*Transactions of the association of American physicians*, 1923, XXXVIII, p. 137).

219. Willius, Boothby et Wilson. — Le cœur dans le goitre exophtalmique et l'adénome avec hyperthyroïdisme (*Médical clinics north America*, 1923, VII, 189).

220 Wilson. — Les troubles cardiaques dans les affections thyroïdiennes (*The journal of the American medical Association*, 1924, LXXXII, p. 1754).

221. Zondek. — Le cœur des myxœdemateux (*Münchener medizinische wochenschrift*, 1920, LXVII, p. 1317).

1928. St-Amand (Cher) — Imprimerie A. CLERC